

**Univerzita Karlova v Praze**

**Přírodovědecká fakulta**

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Biologie



**Markéta Lukavská**

Stres v rané ontogenezi a jeho vliv na rozvoj kognitivních schopností u zvířat

Effects of early-life stress on development of cognitive abilities

Bakalářská práce

Školitel: RNDr. Eva Landová, Ph.D.

Konzultant: doc. RNDr. Daniel Frynta, Ph.D.

Praha, 2016

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, dne 19.8.2016

Podpis

## **Poděkování**

Děkuji především své školitelce RNDr. Evě Landové, Ph.D. za podnětné připomínky a za čas, který mi věnovala. Dále bych ráda poděkovala své mamince a partnerovi Richardovi za podporu a trpělivost během psaní bakalářské práce.

## ABSTRAKT

Stres je významným faktorem ovlivňujícím jak aktuální, tak dlouhodobé nastavení organismu na určité situace. Hormonálně může stres skrze aktivaci HPA osy a přes její zpětnou vazbu ovlivňovat i některé neurální dráhy, zejména frontální kortex, hipokampus a amygdalu. Změny v těchto oblastech mozku mohou v průběhu postnatálního vývoje značně ovlivnit i chování a kognici jedince. Zmíněný efekt stresu na kognitivní funkce je ovlivněn zejména načasováním působení stresu vzhledem k postnatálnímu rozvoji výše zmíněných oblastí. Kromě tohoto načasování je nutné brát v úvahu i celou řadou dalších faktorů jako je predikovatelnost a míra kontroly nad stresovou situací. Souhrn těchto a dalších faktorů ovlivňuje, jaký konkrétní dopad na kognici jedince bude stresor mít. Akutní či dlouhodobý mírný stress (senzorická stimulace) zvyšuje individuální kognitivní schopnosti. Naopak příliš silný, nepredikovatelný, či nekontrolovatelný stres má na kognitivní performanci účinek negativní. Není však jednoduché najít spolehlivý marker stresové situace. V postnatálním období se u savců setkáváme s tzv. hyporesponzivní periodou, která se vyznačuje stresovou odolností a která je výrazně ovlivněna dostatkem či nedostatkem mateřské péče. S náznakem této periody se setkáváme i u ptáků a ryb. Role mateřské péče a její absence může být největším možným stresorem, majícím vliv na rozvoj kognitivních schopností u savců. U dalších skupin obratlovců, u kterých se mateřská péče většinou nevyskytuje (ryby) či je velmi krátká (ptáci), může být největším stresorem dostupnost potravy. Ryby se v tomto liší svoji obrovskou plasticitou nervového systému a možností naprosto zvrátit vliv raného stresu v dospělosti.

**Klíčová slova:** stres, postnatální období, kognitivní schopnosti, senzorická stimulace, mateřská péče

## **ABSTRACT**

Stress is a major factor affecting both current and long-term performance of the organism to certain situations. Stress can hormonally influence some neuronal axis, particularly frontal lobe, hippocampus and amygdale, through the activation of HPA axis and its feedback. Changes in these regions of the brain during postnatal ontogeny can significantly affect individual behaviour and cognition. The mentioned effect of stress on cognitive functions is influenced, in particular, by the timing of the impact of stress due to postnatal ontogeny of the above mentioned regions of the brain. In addition to this timing is necessary to take into account a whole range of other factors such as predictability and the level of control above stress situations. A summary of all of these factors affects the specific impact on cognition of the individual will be a stressor. An acute or a long-term mild stress (i. e. sensory stimulation) increases the individual's cognitive abilities. On the contrary, too strong, non-predictable or uncontrollable stress has a negative effect on cognitive performance. Unfortunately, it is not easy to determine a reliable marker of the stress situation. In the postnatal period in mammals, we meet with the so-called hypo-responsive period which is characterized by stress resistance and which is greatly affected by the lack of maternity care. Some indications of this period were observed at birds and fishes. The role of maternal care and its absence may be the biggest potential stressor, affecting the development of cognitive abilities in mammals. For other groups of vertebrates, in which maternity care does not occur (fishes) or is very short (birds), may the biggest stressor be food availability. Fishes also differ by huge plasticity of neural system and by the ability to completely pervert the influence of an early stress in adulthood.

**Key words:** stress, early-life experience, cognitive abilities, sensory stimulation, maternal care

## OBSAH

ÚVOD .....	1
1. STRES A JEHO PARAMETRY- OBECNÝ ÚVOD.....	2
1.1. VLIV ROZPOZNÁNÍ STIMULU NA STRESOVOU ODPOVĚĎ.....	4
1.2. STRESOVÁ ODPOVĚĎ: HPA OSA A SAM SYSTEM.....	5
1.3. GLUKOKORTIKOIDOVÉ RECEPTORY, GLUKOKORTIKOIDY A DALŠÍ MEDIÁTORY STRESOVÉ ODPOVĚDI.....	8
1.4. MĚŘENÍ STRESU U RŮZNÝCH MODELOVÝCH ORGANISMŮ	
1.4.1 MÍRA STRESU A ODPOVÍDAJÍCÍ HLADINY GLUKOKORTIKOIDŮ .....	8
2. ROZDÍL MEZI VLIVEM AKUTNÍHO A CHRONICKÉHO STRESU NA CHOVÁNÍ A KOGNITIVNÍ SCHOPNOSTI JEDINCE.....	9
2.1. DISTRES.....	10
2.2. EUSTRES.....	11
2.3. STRES: JEHO VLIV NA UČENÍ A VYTVÁŘENÍ PAMĚŤOVÝCH STOP .....	12
3. PŮSOBNÍ STRESU Z POHLEDU LIFE-HISTORY: prenatální, postnatální, adolescentní stress a jeho interakce.....	14
3.1. STRES: TEORIE ALLOSTÁZE.....	14
3.2. STRES: JEHO VLIV NA VÝVOJ JEDINCE.....	14
3.3. STRES: GENETICKÉ A ENVIRONMENTÁLNÍ FAKTORY, JEJICH INTERAKCE A REAKTIVITA HPA OSY .....	15
3.4. RANÁ ONTOGENEZE.....	16
4. PŮSOBNÍ STRESU V PRŮBĚHU ONTOGENEZE U VYBRANÝCH SKUPIN OBRATLOVCŮ.....	17
4.1. RYBY.....	17
4.2. PTÁCI.....	20
4.3. SAVCI.....	22
ZÁVĚR A DISKUZE.....	24
POUŽITÁ LITERATURA.....	25

## ÚVOD

Kognitivní schopnosti (procesy/dovednosti/funkce) neboli kognice jsou poznávací mechanismy, pomocí kterých lidé a zvířata získávají, zpracovávají, uchovávají a využívají informace z prostředí (Shettleworth, 2001; 2010) a stres je zásadní proměnou ovlivňující jejich vývoj.

První kapitola této práce je obecným úvodem, který představuje základní parametry stresové odpovědi savců a slouží jako základní stavební kámen následnému textu, ze které se odvíjejí kapitoly další. Představuji v ní důležité faktory, které stojí za rozpoznáním stresové situace, následnou fyziologickou reakcí organismu a některé markery, podle kterých se stres měří.

V odborné literatuře se traduje předpoklad, že mírný stres, chápaný také někdy jako podnětné prostředí (tzv.senzorická stimulace), zvyšuje individuální kognitivní schopnosti. Naopak příliš silný, či chronický stres má na kognitivní performanci účinek negativní. Prvním cílem mé práce tedy bylo ověření této myšlenky, viz druhá kapitola. .

Zmíněný efekt stresu na kognitivní funkce je ovlivněn zejména načasováním působení stresu vzhledem k postnatálnímu rozvoji neurálních drah. Druhým cílem této práce, proto bylo najít experimentální evidenci, která by ukázala přímou souvislost působení mírného stresu v rané postnatální ontogenezi na pozdější performanci v různých kognitivních úlohách. V této souvislosti jsou zmíněny hypotézy o vlivu stresu, z pohledu life-history jedince, viz třetí kapitola této práce.

V poslední kapitole se zabývám postnatálním stresem u vybraných skupin obratlovců s kontrastními životními strategiemi. U savců se v tomto období setkáváme s tzv. hyporesponzivní periodou, která se vyznačuje stresovou odolností a která je výrazně ovlivněna dostatkem či nedostatkem mateřské péče. Role mateřské péče a její absence může být největším možným stresorem, majícím vliv na rozvoj kognitivních schopností u savců. U dalších skupin obratlovců, u kterých se mateřská péče většinou nevyskytuje (ryby) či je velmi krátká (ptáci), může být největším stresorem dostupnost potravy, či jiné faktory. Dalším cílem této práce je proto zjistit, ve kterém období postnatálního života jde o kritické ovlivnění rozvoje kognitivních funkcí stresem u jednotlivých skupin obratlovců a jak je to modulováno vlivem maternální péče. V této kapitole se na přímých důkazech dotýkám i druhého cíle práce, tj. načasováním působení stresu v postnatálním vývoji

### 1. STRES A JEHO PARAMETRY - OBECNÝ ÚVOD

Stres je obecná biologická a většinou funkční odpověď organismu na nároky fyzické/prostředí. (Seyle, 1950). Použitím termínu stres, je často zamýšlen některý z jeho čtyř aspektů: stresový stimul, stresová situace, nespecifická stresová odpověď a zkušenost s touto odpovědí (Levine & Ursin, 1991). Stresor je stimul, který nějakým způsobem ohrožuje vnitřní rovnováhu jedince a stres je tedy stav

(reakce organismu) snažíci se vrátit tělo zpět do homeostáze (Chrousos, 2009). Tyto termíny jsou často zaměnitelně používány. Dnes víme, že od sebe nelze oddělit složku percepční, tedy rozpoznání stimulu a reakci na něj. Tyto dva komponenty celé reakce na stres pracují společně (Huether, 1998). Stresová reakce má duální efekt. Organismus se dostává do fáze eustresu (kdy se fyziologicky adaptuje na změnu podmínek) případně až do fáze distresu, která má na organismus malaadaptivní vliv (Seyle, 1976).

Fyziologická odpověď na stres probíhá přes sympato-adrenální-medulární sytem (SAM) a přes endokrinní osu hypothalamus-hypofýza-nadledvinky (HPA). Tyto systémy mohou reagovat efektivně na stresový stimul, protože mají i metabolický a kardiovaskulární vliv, kterým organismus běžně připravuje na jiná chování, která nemusí být podmíněná stresovou reakcí (Sapolsky *et al.*, 2000). Koolhaas *et al.* (2011) srovnali aktivitu HPA osy, naměřenou během několika typů chování, a potvrdili, že se její aktivace při averzivním (bolestivém) stimulu, appetitivním (odměňujícím) stimulu, sexuálním stimulu či vítězství v sociální interakci příliš neliší. Netýká se tedy pouze reakce na stresový stimul.

### 1.1. VLIV ROZPOZNÁNÍ STIMULU NA STRESOVOU ODPOVĚĎ

Na tom, jak je podnět rozpoznán, na jeho vlastnostech a na momentálním psychickém a emočním nastavení organismu závisí celý systém stresové reakce. V tu danou chvíli se rozhoduje, zda bude daný stresor vnímán za kontrolovatelný či nikoli. Nekontrolovatelný stresor je spojen s neadekvátní behaviorální strategií vyrovnávání se se stresem a nemožností daný stresor nějakým způsobem korigovat či ukončit (Huether, 1998). Při stresové reakci tedy záleží na kontrolovatelnosti stresové situace a s tím související určité fyziologické, kognitivní, emoční a behaviorální změny (Huether, 1998).

Adekvátní odhadnutí situace a vhodnou reakci lze vytvořit a upevnit mechanismem postupného a opakovatelného vystavení stresu kontrolovatelnému = může dojít k podobnému procesu jako je habituace (Grissom & Bhatnagar, 2009). Posilují se mozkové dráhy a upevňují se behaviorální strategie. Naopak, po vystavení se stresu nekontrolovatelnému, vznikají dlouho trvající neuroendokrinní změny a vyhasínají vzorce chování, které dříve pomáhaly vyrovnat se s daným stresem. Reorganizují se mozkové dráhy a mění se behaviorální strategie (Huether, 1998). Takovým příkladem může být vznik stereotypie (opakované projevy určitého chování - chození do osmičky, kývání se z jedné strany na druhou apod.) u zvířat chovaných v zajetí. Toto chování se stává způsobem, kterým se zvíře v daných podmínkách se stresem vyrovnává (Hášová, 2014).

Sada behaviorálních a fyziologických reakcí (jinak konzistentních v čase a charakteristická pro určitou skupinu jedinců), která pomáhá vyrovnat se se stresem, se nazývá coping style (Koolhaas *et al.*, 1999).

Určit kontrolovatelnost stresoru je u laboratorních zvířat obítné. Narážíme tu na křížení antropomorfního a animálního pohledu, který se nemusí shodovat. Přijde mi příhodné zde zmínit například test nuceného plavání (forced swim test), kdy je zvíře vystaveno strachu, že se utopí, dokud nenajde



záchranou plošinu (Aisa *et al.*, 2008). Potkani, u nichž je plavání v přirozených podmínkách běžnou součástí jejich života (Galef, 1980), se na tento test při jeho opakování těší (Koolhaas *et al.*, 2011). U myši tomu však může být jinak. Také imobilizační test (restraint test) (Platt & Stone, 1982), kdy je zvířeti po určitou dobu zabráněno pohybu během světelné fáze cyklu, má u potkanů s převážně noční aktivitou spíše „adaptivní“ funkci a je bez viditelných fyziologických následků (Koolhaas *et al.*, 2011). Prohra v testu agresivity v otevřené aréně (social defeat test) (Berton *et al.*, 2006) má u potkanů negativní následek, jen pokud je zvíře poté izolováno. Agonistické interakce jsou mezi sociálními zvířaty běžné, izolace ne (Koolhaas *et al.*, 2011). Pod pojmem „chronický stres“ se většinou skrývá vystavení zvířete stresu po nějakou dobu, ale neznamená to, že daný stres nemůže být kontrolovatelný. To co určuje, zda je stresor kontrolovatelný nebo ne, je proces habituace a senzitivace (použité zde jako termín pro stále větší citlivosti ke stressoru), které se spíše odvíjejí od podstaty stresoru, jeho délky, intenzity a frekvence (Huether, 1998).

Podstata stresoru může být rozdílná. Psychický (psychosociální) a fyzický (fyzikální) stres se pro sociální a nesociální zvířata liší. Extrémní podmínky jsou samy o sobě schopné narušit homeostázi (vnitřní fyziologickou rovnováhu) organismu. **Fyzický** stres vyvolává stresovou odpověď a díky tomu je měřitelný a testovatelný. Za fyzický stres si můžeme dosadit ostrý zvuk, silné světlo, změnu teploty prostředí, pach predátora apod.. Problém zde nastává ve vhodnosti podnětu a jeho intenzity vůči danému druhu, míře tolerance toho jedince a hloubce znalostí z fyziologie testovaného živočicha. Oproti tomu je **psychický** stres vyvolán na základě subjektivní percepce a interpretace a pro nás nemusí existovat, případně být námi stejně uchopen. Odvíjí se také na základě předchozí zkušenosti jedince. Tento druh stresu bývá často používán a detekován při testování sociálních zvířat, například primátů (Sapolsky *et al.*, 2005) a zejména u člověka (Sapolsky *et al.*, 2004). Zatímco většina fyzických stresů přichází z vnějšku, psychický stres generuje i samotná činnost mozku, za určitých, těžko měřitelných (subjektivních) podmínek (Huether, 1998).

Předchozí **zkušenost** jedince je dalším velmi důležitým parametrem. Může jedinci pomoci predikovat, jakou má šanci na úspěch. Podobně to funguje i v soubojích - pokud zvíře neustále prohrává, tak se jeho šance na výhru v dalším souboji snižují (Mills & Marchant-Forde, 2010). Díky predikovatelnosti přicházejícího stresu je však zvíře také schopno se s ním mnohem lépe vyrovnat. Opakovaným používáním restraint testu se jeho vliv, díky predikci, stává mírnějším (rychlejší pokles hladiny glukokortikoidů) (Koolhaas *et al.*, 2011). Aby se experimentátoři, studující stresovou odpověď, vyhnuli těmto „adaptacím“, používají stresový protokol, spočívající v jednadvaceti dnech nepředvídatelných přerušovaných akutních averzivních stimulů s variabilní délkou trvání, **tzv. chronic mild stress protokol** (Willner, 2005). Již v názvu tohoto protokolu se vyskytuje slovo „mírný“, které je v těchto podmínkách (nepředvídatelných) zavádějící (Huether, 1998).

Stres můžeme kvantifikovat dle stupně ohrožení života zvířete na mírný, částečně či úplně život ohrožující. Pro zvíře může být mírnějším stresem ritualizovaný dominantní souboj, zatímco život ohrožující je například predanční událost. Mezi základní tři parametry míry stresu, které bychom měli mít vždy

na paměti a podle kterých organismus určuje, jak je jeho život ohrožitelný patří:

- a) stupeň kontroly**      Kontrolovatelný stres je spojen s „vědomím“ toho, že se danému stresoru lze adekvátní reakcí vyhnout a stresová reakce nemusí být spuštěna. Pokud nemůže být použit, či je nefunkční vhodný coping style, je takový stres považován za nekontrolovatelný a spouští centrální stresovou odpověď (Huether, 1998).
- b) predikovatelnost**      Organismus je schopný se fyziologicky připravit na očekávanou situaci, zde je patrný rychlejší návrat ke stavu, ve kterém se vyskytuje za běžných podmínek.  
U nepredikovatelného stresoru tuto přípravu nezaznamenáme (Galhardo *et al.*, 2011, Koolhaas *et al.*, 2011).
- c) intenzita**      Zde nesmíme zapomínat na subjektivní percepci, která určuje, zda je daný podnět stresem, případně v jaké míře se jím stane. Spousta používaných stresových situací může být mírným nebo silným stresem. Zde závisí především na intenzitě (Nekovarova *et al.*, 2015) a délce (Levine & Mody, 2003) trvání (Koolhaas *et al.*, 2011).

Mozek je centrálním orgánem pro percepci a spuštění stresové odpovědi. Je jejím zdrojem a zároveň i příjemcem (vyšší centra kůry mozkové a limbický systém). Na stupni kontrolovatelnosti stresu (a spíše nezávisle na druhu stresoru) je závislá délka a síla stresové odpovědi a také intenzita následků, které má stres na centrální nervovou soustavu (CNS). Velikou roli, v kontrolovatelnosti stresu, zastává prefrontální kůra a to zejména infralimbická oblast (Amat *et al.*, 2005). Předchozí zkušenost je nesmírně důležitá proměnná, která je určujícím faktorem, zda je situace stresující a kde jsou hranice mírného a silného stresu (Huether, 1998).

## 1.2. STRESOVÁ ODPOVĚĎ: HPA OSA A SAM SYSTEM

Mozek je rozhodující pro určení potencionální hrozby (percepce) a vybírání (exekuce) behaviorální a fyziologické odpovědi na základě svých předchozích životních zkušeností z mládí i dospělosti (McEwen, 2008; Němec *et al.*, 2015). Existují zde velké individuální rozdíly (Baugh *et al.*, 2012; Strnad *et al.*, 2012).

Na začátku je vše stejné. Nejdříve dochází k rozpoznání nového, nečekaného, nějaké hrozby či výzvy. Podnět je procesován v asociativní kůře mozkové, strukturách limbického systému a dále v nižších mozkových strukturách. V případě nekontrolovatelného stresu zůstávají struktury nadále aktivní a jsou potenciovány zážehem noradrenergických drah.

V případě kontrolovatelného stresu zapíná asociativní kůra mozková neuronální dráhy spojené s behaviorální odpovědí, centrální stresová reakce není dále podporována a nedochází ke stimulaci HPA osy (či jen velmi mírně). Zjednodušeně bychom si to tedy mohli představit tak, že kontrolovatelný stres běží

hlavně přes sympatickou dráhu a nekontrolovatelný přes HPA osu (Huether, 1998).

U SAM systému vidíme tento rozdíl v reakci na kontrolovatelnost velmi dobře. Potkani kmene Wistar byli naučeni zmáčknout páčku, aby se dostali k odměně v podobě jídla (operantní podmiňování založené na potravním chování). Pokud je dané chování posilováno - přijde odměna a dochází současně k rapidnímu nárůstu noradrenalinu, i k poklesu hladiny glukokortikoidů. Když po několikátém zmáčknutí páčky, žádná odměna nepřijde, tak kromě toho, že dané chování vyhasíná (protože naučené chování najednou nefunguje), vidíme i pokles noradrenalinu a vzestup hladiny adrenalinu a glukokortikoidů. Když po několika neúspěšných pokusech dané chování zase zafunguje (po zmáčknutí páčky získá potkan odměnu), hladina glukokortikoidů rychle klesne k bazálním hodnotám (de Boer *et al.*, 1990). Tento pokles je mnohem lepším indikátorem toho, v jaké fázi stresové reakce se potkan nacházel, než samotný peak (nejvyšší bod, kam dosáhla hladina glukokortikoidů). Pokud tedy odměna stále nepřicházela a potkan neměl kontrolu nad situací, zůstávala hladina glukokortikoidů nadále zvýšená (Koolhaas *et al.*, 2011).

**Posílení chování = ↑noradrenalin ↓glukokortikoidy**

**X**

**vyhasínání chování = ↓noradrenalin ↑adrenalin a glukokortikoidy.**

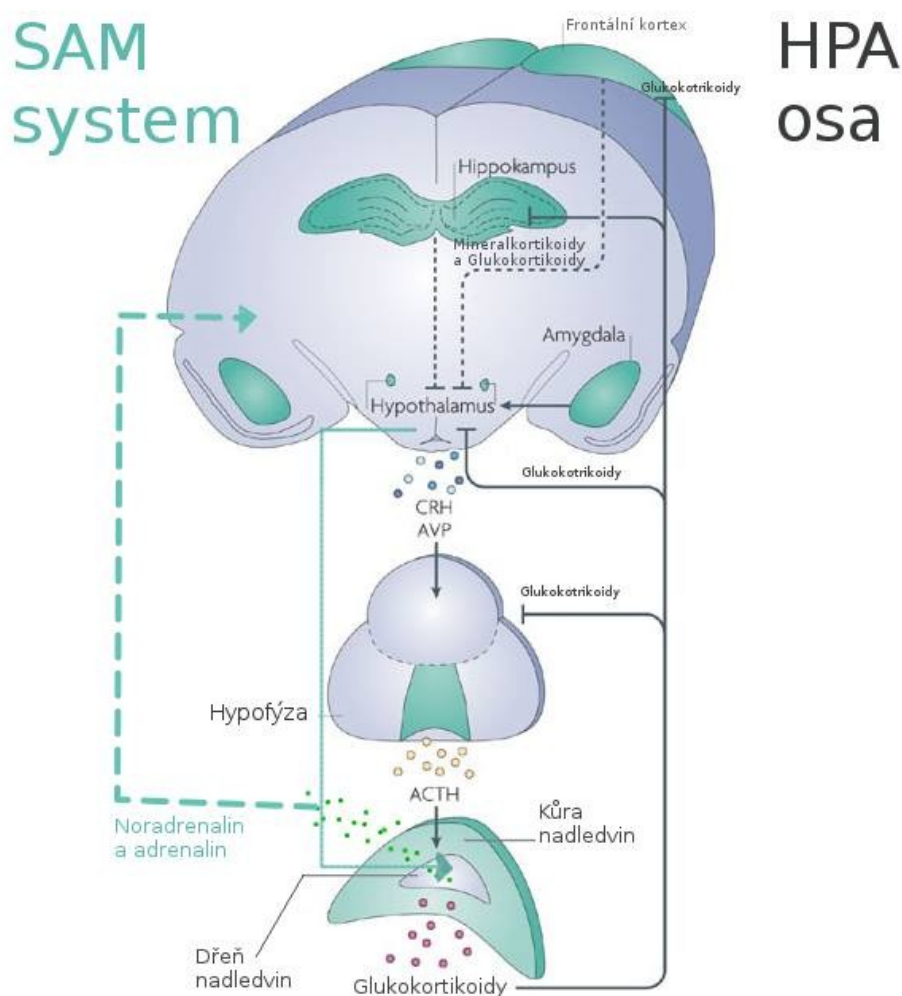
Během vyhasínání podmíněného chování je aktivní i prefrontální kůra a má inhibiční vliv na emoční odpověď (Sotres-Bayon & Quirk, 2010).

Pokud je organismus postaven před nějakou výzvou, stojí za aktivací HPA osy také amygdala. Vlivem stresu spouští dřeň nadledvin sekreci katecholaminů (adrenalin a noradrenalin) zodpovědných za reakci organismu boj-uteč-zamrzni reakci (fight-flight-freeze).

### **1.3. GLUKOKORTIKOIDOVÉ RECEPTORY, GLUKOKORTIKOIDY A DALŠÍ MEDIÁTORY STRESOVÉ ODPOVĚDI**

Napříč savčím mozkem, zejména v hypothalamu, hippokampu a frontálním kortexu, se vyskytují **glukokortikoidní receptory** (GR). Tyto receptory mají nízkou afinitu vůči glukokortikoidům a jsou aktivované jejich vzestupem po vystavení stresové situaci. **Mineralkortikoidní receptory** (MR) v savčím mozku se vyznačují naopak vysokou afinitou vůči glukokortikoidům a jsou aktivovány již při nízkých hladinách hormonů. MR jsou vysoce exprimovány v hippokampální formaci a laterálním septu a mírněji v paraventriculárním jádře hypothalamu (shrnutí v Schwabe *et al.*, 2009, Joëls & Baram, 2009). Vliv individuální prercepcie a délky trvání stresu na zapínání těchto receptorů a jejich regulace stresové odpovědi a tedy následků, které má na kognici, je velmi zajímavou oblastí studia (Lupien & McEwen, 1997).

**Obrázek č. 1: SAM systém a HPA osa** (převzato z Lupien *et al.*, 2009 a upraveno dle Schwabe *et al.*, 2010)



### SYMPATO-ADRENÁLNÍ MEDULÁRNÍ SYSTÉM

Po rozpoznání stresoru amygdala aktivuje hypothalamus, který nervově ovlivňuje nadledvinky, které začnou sekretovat noradrenalin. Ten má další centrální a periferní funkce. Autonomní aktivace může nepřímo vést k uvolňování noradrenalinu v mozku.

### HYPOTHALAMUS-HYPOFÝZA-NADLEDVINKY OSA

Neurony z paraventriculárního jádra hypothalamu uvolňují kortikotropin releasing hormon (CRH) a arginin vasopresin (AVP). CRH spouští sekreci beta-endorfinu (opiodní polypeptid, neurotransmitter a neuromodulátor) a adrenokortikotropní hormonu (ACTH) z hypofýzy- vedoucí k produkci glukokortikoidů z kůry nadledvin. Glukokortikoidy putují do mozku, kde regulují uvolňování ACTH a CRH, návazáním na kortikosteroidní a mineralkortikoidní receptory a tím zpětnově citlivost HPA osy.

Oblasti mozku, jedná se zejména o prefrontální kůru, amygdalu, hippocampus, *raphe nucleus dorsalis* a *locus coeruleus*, ve kterých tyto receptory nacházíme jsou zahrnuté v kognitivních, emočních a neuroendokrinních procesech během stresové reakce (McGaugh & James, 2004). Tyto oblasti se také jinak nazývají horká místa („**hot spots**”), jelikož jsou zde exprimovány receptory i pro další stresové mediátory (Joëls & Baram, 2009).

**Adrenální steroidy** (glukokortikoidy a mineralkortikoidy) jsou vylučovány z kůry nadledvin. Stresové hormony mohou měnit zpětnou vazbou měnit strukturu neuronů, protože se váží na receptory v mozku (obr.1). Poměr receptorů, se v oblastech mozku, liší mezi druhy zvířat. Z tohoto důvodu je potřeba každé výsledky přizpůsobit specificky (McEwen, 2008). Hippokampus exprimuje mineralkortikoidy, glukokortikoidy a jejich receptory, které jsou zodpovědné za dvoufázovou odpověď adrenálních steroidů v CA1 regionu hippocampu, ale ne v gyrus dentatus. Oblast mozku jako je paraventrikulární jádro hypothalamu, kde se vyskytují receptory jen pro glukokortikoidy, se vyznačuje monofázickou odpovědí (Joëls, 2006). I bez externího stresoru mohou adrenální steroidy modulovat hippocampální neurony (McEwen, 2008). Chronické vystavení stresovým hormonům vede u savců ke snížení neurogeneze (Lucassen *et al.*, 2015), atrofii dendritů (Magarinos & McEwen, 1995), zvýšení pravděpodobnosti výskytu emocionálních poruch (McEwen, 2005) a zhoršení kognice (Aisa *et al.*, 2007; McEwen & Sapolsky, 1995). Víme, že za určitých podmínek výlev glukokortikoidů zvyšuje neurogenezi v gyrus dentatus a za jiných neurogenezi spíše tlumí (Joëls *et al.*, 2007). To tedy naznačuje, že tam musí být nějaký zlom, kdy mají kterou funkci. Vyblokováním NMDA receptoru (tyto receptory mají také pozitivní a negativní efekt na neurogenezi) zabráníme v dané chvíli vlivu glukokortikoidů na neurogenezi. Proto by odpověď mohla existovat v tomto mechanismu (Cameron *et al.*, 1997). Dalším důležitým faktorem, který je potřeba zmínit je, že mediátory, které modulují stresovou odpověď, se navzájem ovlivňují mezi sebou a dalšími oblastmi mozku, kde se vyskytují a výsledek stresové odpovědi je dán jejich souhrou (Joëls & Baram, 2009).

Mezi další mediátory stresové odpovědi patří **monoaminy**, které stoupají v hippocampu, amygdale, prefrontální kůře a *nucleus accumbens*, krátce po vystavení podnětu. Noradrenalin, který v akutní stresové situaci napomáhá vnímat celé prostředí (Morilak *et al.*, 2005); dopamine, který zvyšuje rozhodnost a riskantní chování (Goto *et al.*, 2007); serotonin, který po stresujícím zážitku vede ke snížení úzkosti (Maier & Watkins, 2005).

Kortikotropin-releasing hormon (CRH) a arginin vasopresin (AVP) jsou **neuropeptidy**, patří mezi stresové mediátory (obr.č.1). CRH má veliký vliv právě na amygdalu, kdy během akutní fáze stresu posiluje upevnění paměti (Rooszendaal & McGaugh, 1997) a je také zásadní při vzniku anxiálního chování způsobeného stresem (McEwen, 2008). Při vývoji hippocampu je vysoká hladina CRH zodpovědná za zhoršení kognitivních funkcí (Ivy *et al.*, 2010). CRH inhibuje větvení pyramidálních neuronů a snižuje i jejich celkový počet (Brunson *et al.*, 2001; Brunson *et al.*, 2005). AVP může přispívat k behaviorální odpovědi na stres, i v rámci sociálního chování, a to svým vlivem na amygdalu (Landgraf & Neumann, 2004). Pod další neuropeptidy ovlivňující stresovou odpověď v určitém kontextu spadá i oxytocin,

neuropeptid Y a další (Landgraf & Neumann, 2004).

V této kapitole jsem představila jen několik nejzásadnějších stresových mediátorů, odkazuji vás dále na review zabývající se touto problematikou: McEwen (2008), Joëls & Baram (2009).

#### 1.4. MĚŘENÍ STRESU U RŮZNÝCH MODELOVÝCH ORGANISMŮ

Indikátory akutního stresu mohou být hladiny glukokortikoidů naměřené z krevních vzorků testovaných zvířat. Srovnává se rozdíl mezi naměřenou hodnotou a běžnou bázální hladinou organismu a sleduje se doba trvání, za kterou se hladina glukokortikoidů vrátí do svého běžného stavu (Marasco *et al.*, 2012). U laboratorních hlodavců je přesunutí zvířete na měkký ručník a následný odběr krve naříznutím u laterálních žilek ocásku, považován za jednu z méně stresujících variant odběru (Flutterm *et al.*, 2000).

Měření koncentrace glukokortikoidních metabolitů z trusu zvířat je neinvazivní metoda, kterou získáme výsledky reflektující několik hodin metabolismu glukokortikoidů. Její výhoda oproti odběrům krve spočívá v tom, že zvíře není odběrem vyrušováno a nezpůsobuje mu další stres (Palme *et al.*, 2005). Je ovšem nutné znát kolísání hladiny glukokortikoidů během dne (za nestresových situací) (Lane *et al.*, 2006).

Jelikož akutní stresová odpověď je spojená s rychlou vazokonstrikcí, způsobuje u homeotermních živočichů ochlazení periferie těla a při tom zvýšení teploty v jeho centru. Termografie je také neinvazivní metoda, ale zato s velmi přesnými výsledky a možností určení intenzity stresu. Výhoda neinvazivnosti nespočívá jen ve wellfare zvířete, ale také v neovlivňování výsledků testů, jako to dělají odběry krve, či implantace čipů, které jsou spojené s odchylem a manipulací, jež sama o sobě způsobuje další akutní stress (Herborn *et al.*, 2015).

Aktivita sympatiku je u lidí měřitelná pomocí povrchových elektrod připevněných na tělo (Nederhof & Schmidt, 2012). Indikátorem akutního stresu u laboratorních zvířat je i zvýšený srdeční tep (Meijer *et al.*, 2007).

Kromě fyziologických markerů se sleduje i behaviorální odpověď zvířete. U drůbeže je snižená aktivita jedním z behaviorálních znaků stresu (Mollenhorsta *et al.*, 2005).

Oproti akutnímu stresu, který je spojen se zvýšením hladiny glukokortikoidů, je měření těchto markerů z pohledu chronického stresu o dost složitější. Existují případy snížené i zvýšené hladiny glukokortikoidů. Často se dále věnuje pozornost citlivosti HPA osy, tělesné váze a velikosti adrenálních žláz (Blanchard *et al.*, 1995; Huzard *et al.*, 2015). I tady se používá metoda měřící koncentraci glukokortikoidních metabolitů z trusu králíků (Buijs *et al.*, 2011). Mimo jiné je chronický stres spojen s vyšším výlevem glutamátu (Magarinos *et al.*, 1997).

##### 1.4.1. MÍRA STRESU A ODPOVÍDAJÍCÍ HLADINY GLUKOKORTIKOIDŮ

Jak jsem již uvedla, tak pro nejobjektivnější měření stresu (nejen dle behaviorálních parametrů), zaměřují se vědci na některé fyziologické markery stresové odpovědi. Nejčastěji měřenými jsou adrenální steroidy v krevní plazmě. U lidí a králíků (Hamilton, 1985) se sleduje kortizol a kortikosteron, u hlodavců kortikosteron. Nacházíme je často pod souhrnou zkratkou CORT - jsou to tedy primární glukokortikoidy vylévající se z kůry nadledvin a zároveň finální produkty HPA osy. Než však dáme rovnítko mezi stres a hladinu naměřených glukokortikoidů, musíme mít na paměti několik skutečností.

Podle Crofton *et al.* (2015): 1. hladina CORT fluktuuje napříč dnem a roční sezónou, (Johnstone *et al.*, 2012) a to stresově nezávisle. Peak hladiny glukokortikoidů bývá nejvyšší po probuzení a závisí na cirkadiálních rytmech daného organismu. U potkanů ho nacházíme na začátku tmavého cyklu a nejnižší je před začátkem cyklu světlého. 2. výlev CORT je indukován averzivními i odměňujícími stimuly. Samotné zvýšení hladiny glukokortikoidů nám neříká nic o negativní či pozitivní podstatě stresoru. 3. podání nízké dávky CORT (srovnatelné s hladinou při mírném stresu) je u potkanů spojeno s výlevem dopaminu. A tedy i samotný CORT může mít posilující vliv. 4. chronický stres zmírňuje intenzitu CORT reakce. Po opakovaném vystavení stejnému stresu se organismus habituuje a zvýšení hladiny glukokortikoidů, už není tak silné, jako při první akutní reakci. 5. podání CORT nespouští stejnou behaviorální odpověď jako stresový podnět. Skupina potkanů, která dostávala *per os* stejnou dávku CORT, jaká byla pozorována u druhé skupiny potkanů po vystavení restraint testu, nevykazovala změny v synaptické plasticitě, sledované u reálně stresované skupiny. Místo toho u nich bylo pozorováno depresivní chování. Efekt podávání CORT může být tedy jiný, než pokud je vzestup hladiny glukokortikoidů vyvolán stresovým zážitkem. Tento výsledek tedy nejspíš také ukazuje na komplexní roli celé stresové odpovědi a jejích mediátorů. Nemůžeme tedy bez rozmyslu používat naměřené výsledky glukokortikoidů jako jasný ukazatel míry stresu dané situace pro organismus.

## **2. ROZDÍL MEZI VLIVEM AKUTNÍHO A CHRONICKÉHO STRESU NA CHOVÁNÍ A KOGNITIVNÍ SCHOPNOSTI JEDINCE**

Jedním z cílů mé práce bylo určit, zda je platné pravidlo, že akutní mírný stres má pozitivní vliv na organismus a kognici a chronický stres vliv negativní. Při otevření review (McEwen, 2008) zabývajícího se touto problematikou jsem zjistila: že opakovaný stres způsobuje zkrácení dendritů v mediální prefrontální kůře, zároveň produkuje růst neuronů v amygdale a orbitofrontální kůře. Že akutní stres indukuje vytváření výběžků na synapsích v CA1 oblasti hippocampu, chronický je zodpovědný za jejich pokles. V amygdale tyto dva typy stresu naopak zvyšují formování výběžků na synapsích. Co přesně se skrývá pod termíny akutní a chronický, jsem musela najít v metodice každého článku. Na použitý stresový protokol je nutné se dívat z pohledu výše zmíněných parametrů (kontrolovatelnost, predikovatelnost, intenzita), určující nám míru ohrožení života z pohledu organismu, o který se jedná. Proto, abych mohla splnit cíl této práce a pro zjednodušení následující kapitoly, rozdělím stres ne podle délky trvání (akutní a chronický), ale podle vlivu,

který má na jedince, jako již v roce 1976 Hans Selye- pozitivní (eustress) a negativní (distress). Nesmíme však zapomínat, že adaptace, které nám v normálním prostředí připadají jako škodlivé (dysfunkce), mohou být v nebezpečném a nepředvídatelném prostředí mnohem vhodnější (Nederhof & Schmidt, 2012).

## 2.1. DISTRES

Pokud nemůže být použita (nefunguje) vhodná strategie vůči stresoru, je takový stres považován za nekontrolovatelný a spouští centrální stresovou odpověď s trvajícím zapnutím kortikálních a limbických struktur a dále kulminuje v aktivaci HPA osy a adrenální glukokortikoidové reakce. Cirkulující glukokortikoidy se dostávají na své receptory v mozku a do krevního oběhu (Huether, 1998). Aktivace HPA osy má destabilizující vliv na předem vytvořené neuronální spoje v kůře mozkové a v limbickém systému a tím vede ke změnám kognitivním, behaviorálním a emočním a je zodpovědná za vznik jiných coping strategií a za reorganizaci nervových spojení (Huether, 1996). Dlouhotrvající silný stres způsobuje větší agresi mezi zvířaty chovanými společně a to tím, že zvyšuje reaktivitu amygdaly (Wood *et al.*, 2003).

Bazolaterální amygdala je strukturou v mozku, ve které vzniká a je udržován strach a pojí se s emocemi s ním souvisejícími. Tato oblast dokáže zvýšit sekreci adrenálních hormonů (Davis *et al.*, 1994) a je jimi ovlivnitelná stejně, jako samotným stresem. Za těchto podmínek se zvyšuje dendritická arborizace jejích principálních neuronů, které jsou delší, větvenější a hustější. Takovou bazolaterální amygdalu nacházíme u úzkostnějších zvířat (Mitra *et al.*, 2005; Mitra & Sapolsky, 2008; Vyas *et al.*, 2002). Dlouhotrvající silný stres dokáže zvýšit BDNF (brain derived neurotrophic faktor) v amygdale (Lakshminarasimhan & Chattarji, 2012) a tím způsobit větší dendritický růst a schopnost přežívání jejích neuronů, což má za následek dendritickou hypertrofii amygdaly, a také vznik úzkostnosti (Vyas *et al.*, 2002).

Zjednodušení a smrštění dendritů v CA3 oblasti hippocampu způsobuje chronický restraint stress (Sousa *et al.*, 2000). Dlouhotrvající stres tady vytváří predispozice pro různé emoční poruchy jako je anxieta, deprese, post-traumatický syndrom (PTSD) a poruchy paměti (McEwen, 2004; McEwen, 1999).

Zmíním zde pár příkladů, jak se experimentálně vytváří dlouhotrvající silný („chronický“) stres. U hlodavců se jedná se o tzv. chronický imobilizační test, trvající dvě hodiny denně po dobu 10 dní (Vyas *et al.*, 2002), dlouhodobé ponoření do studené vody, dlouhodobá potravní/vodní deprivace, intenzivní/nepředvídatelné elektrické šoky, kontakt s konspicivním agresivním jedincem (Rabasa *et al.*, 2011; Willner, 1997; Müller *et al.*, 2000). Podobný efekt se také navozuje injekčním podáváním kortikosteronu (Woolley, *et al.*, 1990; Sousa *et al.*, 2000). Psychiatrické poruchy mohou vznikat vlivem drsného a nepředvídatelného prostředí, působícího u člověka distress (Koolhaas *et al.*, 2011), které dané testy u hlodavců vlastně simulují. Silný stres se také vytváří variacemi v maternální péči, maternální separací, vystavením nepříjemným fyzikálním vlivům, infekcí apod. Již předem zmíněný chronic mild stress protokol (použití nepředvídatelných různých typů stresorů s mírnou intenzitou) vede k navození distressu u laboratorních zvířat. Ze získaných výsledků se poté poukazuje na negativní, až patologické důsledky



chronického stresu. Pod distress tedy spadá i nekontrolovatelný, nepredikovatelný, dlouhotrvající či příliš silný (může být i akutní) stres.

Je možné, že vystavení stresu, kterému není možné uniknout, vede k behaviorálním, neurochemickým a neuroanatomickým změnám, které jsou za těchto podmínek jediné, umožňující přežití. Mezi tyto behaviorální „adaptace“ patří pasivní chování, rezignace a další alternativy (Huether, 1998).

## 2.2. EUSTRES

Jako mírný stres v laboratorních podmínkách se používá vystavení zvířete krátkodobému stresu. U hlodavců je nejčastější použití immobilizačního testu krátkého trvání, mírným elektrickým šokům, krátké změny okolních teplotních podmínek, výměna podestýlky či vystavení krátkodobému odloučení od matky (Gregus *et al.*, 2005; Green *et al.*, 2010; Rabasa *et al.*, 2011; Buijs *et al.*, 2011; Levine & Mody, 2003). Veškeré tyto možnosti musí být ovšem spojené s mírností podnětu či jeho predikovatelností a mají povětšinou pozitivní vliv.

Pod kontrolovatelný stres patří také podnětné prostředí, které funguje jako stimulace celého komplexu nervových drah a slouží k optimální expresi genetických dispozic jedince. Pod pojmem podnětné prostředí si můžeme dosadit termín „environmental enrichment“, který zahrnuje škálu nových podnětů, které mohou být zvířaty rozpoznávány (Huether, 1998). Environmentální enrichment můžeme také nacházet pod termínem kognitivní stimulace (Ashokan *et al.*, 2016). Jedna z definic popisuje environmentální enrichment jako podmínky chovu, které poskytují větší senzorickou, kognitivní a motorickou stimulaci oproti běžnému chovu zvířat a to především u mladých jedinců (Nithianantharajah & Hannan, 2009). Příkladem environmentálního enrichment je (jednodušeji řečeno), něco, co mají potkani rádi. Interakce s tím spojená je pro ně zároveň odměňující (výlev dopaminu z *nucleus accumbens*) (Belke, 2000; Bardo & Bevins, 2000; Bevin & Bardo, 1999; Greenwood *et al.*, 2011; Louilot *et al.*, 1986; Rebec *et al.*, 1997).

V podnětném prostředí vytvořeném pro potkany se setkáme často s větší klecí (Mármol *et al.*, 2015) a možnostmi její přestavby (Fares *et al.*, 2013). Klec obsahuje různé povrchy, hnízdící materiál, barevné podněty, tunely, žebříky a podzemní systém (Ashokan *et al.*, 2016). Podněty jsou často obměňovány a potrava schovávána pro přiblížení chovných podmínek, více k situacím, vyskytujících se v přirozeném prostředí. S touto podmínkou je spojený i chov ve skupinách u sociálních zvířat (Toth, 2015; Foxa *et al.*, 2006).

Potkani chovaní v podnětném prostředí lépe odolávají sociálnímu stresu (Lehmann & Herkenham, 2011), mají nižší váhu a větší adrenální žlázy a jsou méně impulzivní (Blanchard *et al.*, 1995; Huzard *et al.*, 2015). Environmentální enrichment u králíků snižuje okusování klece, agrese, samočištění a ostražitost. Zato se u králíků zvyšuje více pohybová aktivita, stejně jako prosociální přátelské interakce (Jordan *et al.*, 2006).

Mezi benefiční vlivy environmentálního enrichmentu patří jeho antidepresivní efekt (vytváří

protektivní antidepresivní fenotyp) a snižuje anxieta (Crofton *et al.*, 2015). Ashokan *et al.*, (2016) potvrzují, že environmentální enrichment dokáže redukovat počet primárních a sekundárních dendritických výběžků a tedy snižovat synaptickou plasticitu v bazolaterální amygdale. Tyto morfologické změny jsou důkazem pro větší odolnost těchto zvířat před stresem způsobenou anxieta.

Hippokampus, oblast mozku zodpovědná za řadu kognitivních funkcí (Keeley *et al.*, 2013) je, také jako frontální kortex (Chourbaji *et al.*, 2012), velmi vnímavý k senzorické stimulaci. Environmentální enrichment obecně zlepšuje paměť a schopnost učení (Crofton *et al.*, 2015). Potkani vyrůstající v tomto prostředí se v kognitivních úlohách mnohem méně mýlí a nepropadají tolik impulzivnímu chování (dobývání se do místa odkud přichází odměna), pokud jednou naučené chování (zmáčknutí páčky) zrovna nefunguje (Blanchard *et al.*, 1995; Huzard *et al.*, 2015).

Kontrolovatelný a predikovatelný stimul může mít velmi silnou SAM a HPA odpověď, ale ani přesto nevede k patologickým změnám a na základě zkušenosti dokáže zvýšit adaptivní kapacitu.

Nekontrolovatelný a nepredikovatelný stres také ovlivňuje adaptivní kapacitu, ale maladaptivním směrem a mění rozsah, ve kterém je organismus schopný regulovat stress. Pokud se následně prostředí změní dále v nepredikovatelné, vznikají patologie (**predictive adaption hypothesis**)(Koolhaas *et al.*, 2011). Tato hypotéza možná určuje „adaptivní“ kapacitu u dospělého jedince.

Z tohoto pohledu je důležité soustředit se na percepci a kognici testovaných zvířat. Mají určitou vnitřní představu okolního světa, která se může pomocí učení a ukládání do paměti měnit (Koolhaas *et al.*, 2011). Respektive jejich předchozí zkušenost ovlivňuje, co bude zvíře považovat za stresující a zároveň pomáhá vybrat behaviorální strategii, která pomůže vyrovnat se s danou situací. Učení pomocí pozitivní motivace (odměňované chování), pracuje se zvířetem nacházejícím se ve fázi eustresu. Díky tomu, se v testu reverzního učení („**reversal learning**“), může živočich naučit přisuzovat dříve naučeným kategoriím nové či úplně jiné vlastnosti (Houšková, 2015; Shettleworth, 2010).

### 2.3. STRES: JEHO VLIV NA UČENÍ A VYTVÁŘENÍ PAMĚŤOVÝCH STOP

Během epizody učení pomáhá stres a sekrece glukokortikoidů k lepšímu zapamatování si (Schwabe *et al.*, 2010). Při zablokování glukokortikoidních receptorů (Oitzl & De Kloet, 1992) nebo lézi v bazolaterální amygdale (Roozendaal & McGaugh, 1997) dochází ke snížení paměťových schopností. Glukokortikoidy jsou tedy, ve spojitosti s bazolaterální amygdalou (Roozendaal, 2000), podstatné pro zapamatování si relevantních událostí a zvyšují výkon paměti (McGaugh, 2000). Společná interakce glukokortikoidů a bazolaterální amygdaly má vliv i na následné rozpomínání si. Toto vybavování si z paměti, je pod tlakem stresu naopak zhoršené (Diamond *et al.*, 2006). Zabránit ve stresové situaci zhoršenému rozpomínání si, lze pomocí léze v bazolaterální amygdale (Roozendaal, *et al.*, 2003) .

Paměťový systém je složený z více anatomických a funkčních oblastí (Squire, 2004).

Pro zjednodušení se používá rozdělení na paměť kognitivní („**cognitive**”)- v oblasti hippocampu, pracující paměť, vědomá a na paměť zvyku („**habit**”)- v oblasti neostriata, stabilní a více automatická (Schwabe *et al.*, 2010). Amygdala, spojená s emoční pamětí (Cahill, 1995), dále ovlivňuje centra těchto paměťových systémů jako je hippocampus a *neostriatum* (McGaugh, 2000) a moduluje díky své schopnosti celý paměťový systém (Packard & Wingard, 2004). Podle Schwabe *et al.* (2010) rozdělení na typ „cognitive” a „habit” platí nejenom pro typ paměti, ale i způsob učení. Z tohoto důvodu, v následujícím textu, shrnuji oboje pod termínem kognitivní („cognitive”) nebo zvykové („habit”) strategie.

Schwabe *et al.*, (2010) testoval zapojení celého paměťového systému pomocí Morrisova vodního bludiště (MWM)(platform water maze task). V této úloze je zvíře vloženo do kruhové nádrže s vodou, ve které je někde schovaný záchranný ostrůvek. Poloha ostrůvku se v následném tesování může měnit, stejně jako se pravidelně mění místo vypouštění (Morris, 1981). Kognitivní strategie využívá k učení se orientace, orientaci allothetickou, pomocí které integruje polohu různých i vzdálených značek a prostorové vztahy mezi nimi. Zvyková strategie oproti tomu používá, k učení a následném orientování se, jedinou značku (cue), která označuje místo, na kterém je platforma ukrytá, tzv.cue learning. Plavání na původní místo je tedy interpretováno, jako pamatování si pomocí prostorové paměti (hippocampus) a orientace dle symbolu, jako jednodušší typ učení, za který je zodpovědné *neostriatum*. Kim *et al.*, (2001) říká, že vystavení zvířete stresu, před testováním, vede ke zvýšení preference pro využívání zvykové strategie a snižuje použití prostorové orientace. Pokud však vyblokovali mineralkortikoidní receptor - tento receptor je vysoce afinní ke glukokortikoidům právě během interakce s novým prostředím, tak k tomuto efektu nedocházelo. Zvířata (Kim & Baxter, 2001) i lidé (Schwabe *et al.*, 2007) se vlivem stresu orientují více pomocí cue learning, než prostorovým vnímáním.

Stres tedy neovlivňuje jen to, co se živočich naučí a pravděpodobnost toho, jak dlouho si to zapamatuje, ale i jaký typ učení bude přednostně používat.

Chování, které vede ke splnění nějakého cíle, neboli chování uspokojující naše potřeby (instrumental behaviour) podléhá také stresovým modulacím (Schwabe & Wolf, 2009). Operantní podmiňování, kdy jedinec vymýšlí, jak se dostat k cíli, je řízeno prefrontální kůrou. Oproti tomu klasické podmiňování řídí dorzolaterální striatum. Pod stresem, mozek vybírá variantu chování, které vždy vedlo k oděmň (zvyková strategie), spíše než použití nějakého typu operantního podmiňování (shrnuje v Schwabe *et al.*, 2010).

Již zmíněné příklady ukazují vliv momentálního stresového zážitku na učení a paměť. Dlouhotrvající stress ale tyto schopnosti také ovlivňuje, a to podobným způsobem. Tito jedinci v prostorových úlohách častěji vybírají zvykovou strategii chování (Schwabe *et al.*, 2008). Posun v chování u jedinců zažívajících dlouhodobý stres je provázaný se strukturálními změnami v neurálních strukturách; atrofií mediální prefrontální kůry, hypertrofií v dorzolaterálním striatu (Dias-Ferreira *et al.*, 2009), hypertrofií amygdaly (Vyas *et al.*, 2002). Tedy přesně opačné změny, než jsou ty, které vznikají učením kognitivním.

Pokud bych shrnula předchozí text: změny v neuronálních spojích jsou rozdílné při používání kognitivní a zvykové strategie. Hypertrofie amygdaly může přispívat ke zhoršení paměti. Akutní stres dokáže

pozitivně ovlivňovat ukládání paměťových stop. Pod stresem se však zhoršuje schopnost vybavit si vzpomínky a používat operantní paměť, což vede k preferenci ve využívání starších a fungujících vzorců chování.

### **3. PŮSOBNÍ STRESU Z POHLEDU LIFE-HISTORY: prenatální, postnatální, adolescentní stress a jeho interakce**

Abychom mohli lépe porozumět tomu, jak je možné, že eustress/kontrolovatelný/mírný stress má adaptivní funkci a oproti němu distress/nekontrolovatelný/silný stres dokáže být malaadaptivní je důležité pochopit teorii allostáze (McEwen & Wingfield, 2010).

#### **3.1. STRES: TEORIE ALLOSTÁZE**

Rozdíl allostáze oproti homeostázi je, že pracuje s dynamickým prostředím. Organismus se snaží dostat se do určité stability v podmínkách, ve kterých se nachází. Stabilní bod není vždy stejný a tato snaha má svoji cenu (allostatic load). Může se však stát, že je cena příliš velká (allostatic overload), systém ji “nedokáže” zaplatit a ona si bere víc, dochází tedy k zásahu do systému a k poškození, patologickému vývoji (Chrousos, 2009). Pokud dojde k překonání zaplatitelné kapacity allostáze, vznikají (z pohledu psychiatrického) onemocnění: PTSD, deprese, závislosti, anxiální poruchy (McEwen, 2003). Oproti homeostázi je allostáze schopna, díky tomu, že pracuje s regulací dynamického systému, predikovat cenu, kterou bude organismus muset zaplatit a dokáže přizpůsobit svoji kapacitu tomu, co ji čeká. Trénovaný běžec neplatí po maratónu takovou cenu, jako když si ho půjde zaběhnout někdo nezkušený. Důležitá je individuální allostatická kapacita a vlastnosti a zkušenosti jedince. Tímto mechanismem vzniká onemocnění, ale i odolnost. Postupným prožíváním méně intenzivních stresových situací (kdy se organismus trénuje na nadcházející stres), dokáže jedinec zvyšovat svoji allostatickou kapacitu (McEwen, 2003; Huether, 1998). To je také vysvětlení toho, proč při opakování mírné stresové situace může dojít k habituaci.

#### **3.2. STRES: JEHO VLIV NA VÝVOJ JEDINCE**

V této a následujících dvou podkapitolách se budu zabývat různým obdobím života jedince, ve kterém má stres vliv na jeho adultní fenotyp. Efekty stresu jsou zásadní v období prenatálním (Kapoor *et al.*, 2006), raně postnatálním (Levine & Mody, 2003) a také v následujících vývojových stádiích organismu (Lupien *et al.*, 2009)(viz. 3.4.). Charakterizují v této části pár hypotéz, jež se zabývají dlouhodobým vlivem stresu, ale pro větší zájem o tuto problematiku odkazuji na review Chaby, L. E. (2016). Interakcí mezi efektem stresu v různém období života se zabývá následující „2-hit” hypotéza:

Tradiční hypotéza kumulativního stresu (**cumulative stress**) (také „2-hit“) říká, že stres, kterému jsme během života vystaveni se kumuluje a averzivní zážitky z rané ontogeneze nás činí citlivějšími k dalším averzivním zkušenostem během života. Souvislost stresu a následné imunitní odpovědi byla opakovaně postulována (Nederhof & Schmidt, 2012).

Hypotéza nesouladu (**mismatch hypotéza**) oproti tomu předkládá možnost vzniku fyziologických a behaviorálních adaptací díky rané zkušenosti a soustředí se na kontext celé situace. Pokud prostředí v dospělosti odpovídá prostředí, ve kterém organismus vyrůstal, je jeho nastavení v pořádku. Pokud ne, nastává nesoulad mezi rozsahem, který je organismus schopen regulovat a podmínkami prostředí, které se s individuální schopností vyrovnávat se se stresem, nemusí navzájem moc překrývat. Podle této hypotézy se zvíře stává specialistou na prostředí, ve kterém vyrůstalo (Koolhaas *et al.*, 2011).

Přidáme-li další hledisko a to genetické, dokážeme obě hypotézy sloučit dohromady pod termínem „**3-hit hypotéza**“. Jedinec geneticky predisponovaný a tedy citlivý k vnějším vlivům, by mohl v dospělosti více těžit ze svých raných zkušeností oproti jinému, který je méně přizpůsobivější a další stres u něj může vyvolat onemocnění (Nederhof & Schmidt, 2012).

Evolučně- vývojová teorie individuálních rozdílů ve stresové odpovědi u lidí (**adaptive calibration model of stress responsivity**) tvrdí: „individuální chování a rezpozivita stresové odpovědi, závisí na informacích, které organismus během vývoje dostává a jejich dlouhodobá kalibrace vytváří určitý adaptivní vzorec, charakteristický pro daného jedince“ (Del Giudice *et al.*, 2011, str.1).

Teorie stresového očkování (**stress inoculation hypothesis**) říká, že se nejedná jen o vystavení stresu během života. Pro „adaptivní“ funkci je důležité, že daný stres musí být mírný. Silný stres oproti tomu činí jedince ještě více citlivého k následnému stresu (Khoshaba & Maddi, 1999; Parker & Maestripieri, 2012). Tato hypotéza souhlasí s prvním předpokladem ověřovaným v této bakalářské práci: mírný stres má pozitivní vliv na organismus.

Podmínky, ve kterých živočich vyrůstá a vnější stres mají vliv na somatické fyziologické markery, kognici, anxiální a sociální chování. Chronický mírný stress, pocházející z komplexního vnějšího prostředí způsobuje, že se jedinec dokáže bránit před následujícím stresem (Huzard *et al.*, 2015).

Potkani mají díky „naočkování“ ochranu před následujícím stresem - a to ne pouze z hlediska onemocnění. Získávají i více životních zkušeností a variací coping chování. Stresové očkování bylo popsáno i u dalších hlodavců a non-humáních primátů, kdy kontrolovatelný stres v rané ontogenezi činí jedince méně reaktivními v dospělosti (Lyons *et al.*, 2009; Lyons *et al.*, 2010).

### 3.3. STRES: GENETICKÉ VLIVY, INTERAKCE S PROSTŘEDÍM A REAKTIVITA HPA OSY

Jelikož se hypotézy většinou staví na obecných pravidlech a svět není černobílý, musíme se pozastavit nad individuálními rozdíly, které nám pomáhají danosti pochopit v celém jejich kontextu. Veškeré zmíněné informace nám nabízejí obrázek toho, jak jsou reakce na stress utvářeny tím, co už jedinec

za svůj život prožil. Existují ale i individuálními rozdíly, za kterými většinou stojí genetický polymorfismus, behaviorální a fyziologická reaktivita a načasování (Nederhof & Schmidt, 2012; Lupien *et al.*, 2009).

Příklad genetického polymorfismu u lidí: člověk s alelou genu pro monoamin oxidazu A vykazuje antisociálnější chování, je náchylnější k týrání a častěji se tyranem stává oproti těm, kteří nesou běžnou alelu tohoto genu (Caspi *et al.*, 2002). Myši s knokautovaným genem pro monoamin oxidázu, vykazují agresivnější fenotyp (Cases *et al.*, 1995).

Jedinci s geneticky danou nízkou mírou plasticity, stejně jako ti, kteří vyrůstali v podnětném a mírně stresovém prostředí, vykazují mírnou reaktivitu a jsou schopni se vyrovnat s velkou škálou vnějších faktorů. Oproti tomu jedinci s vysoce citlivou plasticitou, vyrůstající v klidném či drsném prostředí se vykazují vysoce reaktivní stresovou odpověď autonomního nervového systému i HPA osy a stávají se specialisty na své podmínky (Nederhof & Schmidt, 2012). S touto informací můžeme také lépe rozumět rozdílným výsledkům ohledně reaktivity HPA osy u jedinců vyrůstajících pod stejnými averzivními podmínkami. Stačí jen úhel pohledu, ze kterého se na danou věc díváme - adaptace či porucha (Nederhof & Schmidt, 2012).

Jelikož známe roli HPA osy v regulaci stresové odpovědi, je nám jasné, že některé její dysfunkce, mohou být původcem různých onemocnění (Gold, 2015). Existuje genetická predispozice pro nízkou či vysokou reaktivitu HPA osy, ale i její další vývoj během pre- a postnatální ontogeneze, může být ovlivněn prostředím (například nějakou silnou nepříjemnou zkušeností)(Provençal & Binder, 2015).

Myši kmen CD-1 vyšlechtěný do tří linií, dle reaktivity HPA osy- vysoké, střední a nízké (stress reaktivity mouse model)(Touma *et al.*, 2008) zrcadlí očekávaný fenotyp (Heinzmann *et al.*, 2014). Myši s nízkou a střední reaktivitou HPA osy, se sobě fenotypově více podobají- rozdíly nacházíme ve větší váze a určité behaviorální pasivitě vůči stresovým podnětům u těch málo reaktivních. Oproti nim mají myši s hyperaktivní HPA osou narušenou cirkadiální aktivitu, nižší tělesnou váhu, kognitivní deficit a po vystavení stresovému podnětu se chovají hyperaktivně. Cílem práce McIlwrick *et al.* (2016), bylo zjistit interakci mezi geny a prostředím na vzniku onemocnění a popsání krátkodobých a dlouhodobých důsledků ELS(early-life stress) na emoční chování, neuroendokrinní funkce a genovou expresi. Použili předem zmíněné tři kmeny myši a ELS (založený na nedostatku podestýlky a hnízdícího material), jež negativně ovlivňoval mateřskou péči. Jelikož signifikantní změny nacházeli pouze u myši s vysoce reaktivní HPA osou (např. vyšší vokalizace při vystavení maternální separaci, úzkostnější chování) navrhuji, že kritický faktor, který u mladých myši ovlivňuje dysregulaci HPA osy a neuroendokrinního systému je genetická predispozice.

### 3.4. RANÁ ONTOGENEZE

Specifický vliv, který má stres na mozek, chování a kognici je také dán načasováním, ve kterém období života stres přichází (senzitivní perioda)(Knudsen, 2004) a na interakci jeho působení v těchto vývojových stádiích (Fawcett & Frankenhuis, 2015).

Prenatální stres má významný vliv na mozek a jeho části (hippokampus, frontální kortex, amygdala)

důležité v regulaci stresové osy, jelikož působí v období, kdy se tyto oblasti vytvářejí. Od konce prenatalního období do dospělosti dochází k rozdílům, ve kterém období se tyto jednotlivé oblasti dovytvářejí a efekt stresu se tím může lišit (shrnuto v Lupien *et al.*, 2009). U lidí je po narození do dvou let nejcitlivější oblast hipokampu, do dvaceti let života má stres výrazný vliv i na formování amygdaly (Giedd *et al.*, 1996). Během adolescence je hipokampus již vytvořený a nejcitlivější je v této chvíli oblast frontální kůry (Giedd *et al.*, 1996). Toto období je také charakteristické prodlouženou reakcí glukokortikoidů na stresový podnět, jejíž vliv přetrvává až do dospělosti a činí toto období, spolu s prenatálním, jedno z nejcitlivějších k negativnímu dopadu stresu na organismus (Lupien *et al.*, 2009). Zejména v adolescenci je podnětné prostředí schopno chránit jedince před zhoubnými vlivy dalších stresových událostí (Fox *et al.*, 2006; Larsson *et al.*, 2002; Parker *et al.*, 2004; Lyons *et al.*, 2009).

Raně postnatální období se oproti těmto výrazně liší a to velmi mírným zvýšením hladiny glukokortikoidů po vystavení stresu- takzvaná stresová hyporesponzivní perioda (stress hyporesponzive period- SHRP). Její funkcí je nejspíš chránit rychle se vyvíjející mozek před vysokou hladinou stresových hormonů a je u hlodavců udržováno maternální péčí (mechanismem taktilní stimulace- Fish *et al.* (2004)). Nedostatek maternální péče dokáže způsobit hyperreaktivitu HPA osy i v tomto období (shrnuto v Lupien *et al.*, 2009). Je tedy významným faktorem, který v rané ontogenezi řídí reaktivitu emočních a stresových hormonů. Jiným významným faktorem, ovlivňujícím vývoj jedince, může být i dostupnost potravy (Mc Ewen, 2008).

#### **4. PŮSOBNÍ STRESU V PRŮBĚHU ONTOGENEZE U VYBRANÝCH SKUPIN OBRATLOVCŮ**

V následujících kapitolách jsem se pokusila nastínit vliv stresu na ranou ontogenezi u ryb, ptáků a savců a zahrnout zde i rozdíly vznikající rozdílným typem rodičovské péče. Významnými stresovými faktory, působícími v rané ontogenezi, mohou být z pohledu různých life-history strategií principiálně jiné věci.

##### **4.1. RYBY**

Ryby mají komplexní kognitivní a behaviorální kapacitu (Chandroo *et al.*, 2004; Braithwaite, 2006). Víme, že jsou schopné vnímat nepříjemné senzorické a emocionální zkušenosti podobně, jako ostatní obratlovci (Yue *et al.*, 2008; Rose, 2002). Přijímají a zpracovávají senzorické informace předním mozkem = *telencephalon* a *diencephalon* (pravděpodobně homologní oblast limbického systému u tetrapodů) a mají podobný i systém neurotransmiterů (Rodríguez *et al.*, 2006). Centrum prostorové paměti je v dorzomediální části koncového mozku ryb, tedy telencephala. Slouží jako paměť emoční, homologní savčímu hipokampu, ale zahrnující i homolog amygdaly savců. Mozeček pak hraje důležitou úlohu v asociativním učení a má vliv i na prostorovou a emoční paměť (Rodríguez *et al.*, 2005). Narozdíl od savců, není neurogeneze v rybím

mozku limitovaná jen na určité oblasti (olfaktorický systém a formace hippocampu)(Gould & Gross 2002; Gould *et al.*, 1999), ale pokračuje ve vývoji po celý život jedince (Zupanc *et al.*, 2005). Změny v nervovém systému a rozdíly ve velikosti mozku se u ryb vyskytují i sezóně, jako adaptace na environmentální a behaviorální změny (Ebbesson *et al.*, 2012). Raná ontogeneze, u malé ryby s již zataženým žloutkem, je důležité období pro vývoj senzorických a kognitivních procesů, kdy se jedinec může adaptovat na okruh možností, jak se vyrovnat s různými sociálními interakcemi a typy predátorů (Knudsen 2004).

U ryb je i fyziologická a behaviorální odpověď na stres velmi podobná ostatním obratlovcům (Bonga, 1997). Jejich základní stresovou osou je hypothalamus-hypofýza-interrenální osa (HPI) a kortizol je jejich hlavním glukokortikoidem (Schulte, 2014). Dokud není u rybiho potěru Mořčáka evropského (*Dicentrarchus labrax*) spotřebovaný žloutek, není indukovatelná odpověď jeho HPI osy. Její první reakce nastává při přechodu z endogenní na exogenní potravu, ve stadiu prvního krmení (9.den) a v tu chvíli je jedinec schopen odpovídat na vnější stres. Od té doby dochází k jejímu zrání, ale systém není schopný ještě plně odpovídat na stres, až do stadia, kdy se rybce rozdělí ploutevní lem a vytvoří se všechny ploutve (45.den). Tato hyporesponzivita je důležitá pro normální vývoj malé rybky. Je tedy možná existence adaptivního mechanismu v časně ontogenezi, která pomáhá malé rybce vyrovnat se s vnějším prostředím (Tsalafouta *et al.*, 2014).

Podnětné prostředí možná působí v tomto stadiu podobně jako u savců (viz.2.2.): dokáže ovlivňovat schopnost sociálního učení a zvyšuje možný repertoár chování. Mladí lososi vyrůstající v podnětném prostředí se mnohem rychleji naučili, jak lovit potravu sledováním dospělého jedince a napodobovali i jeho potravní preferenci (Strand *et al.*, 2010). Malé rybky, které vyrůstaly v obohaceném prostředí se mnohem rychleji učily, jak najít cestu domů z bludiště a také mnohem méně zkoušely cestu špatnou (Salvanes *et al.*, 2013). Podnětné prostředí umožňuje větší flexibilitu v chování, snižuje agresi, pomáhá k rychlejšímu návratu organismu do běžného stavu (shrnutí v Salvanes *et al.*, 2013) a zlepšuje paměť a schopnost učení (Roy & Bhat, 2016). Oproti tomu ochuzené prostředí (běžné podmínky v rybích líhních) má negativní dopad na neurální vývoj a chování (Rosenzweig *et al.*, 1996; Burns *et al.*, 2009).

Näslund *et al.* (2012) říká, že flexibilní vývoj mozku není ovlivnitelný pouze během rané ontogeneze, ale po celý život ryby. Ochuzené prostředí sice vede k menším velikostem mozku a menšímu repertoáru chování, ale tento vliv může být rychle vykompenzován. Pokud ryba žije v nepodnětném prostředí, nepotřebuje tolik investovat do metabolismu mozku a tuto ušetřenou energii využívá například k růstu těla, nebo angonistickému chování. Tvrdí, že zde dochází k trade-off mezi kognicí a velikostí těla. Dokazuje to i sníženou lokomocí u zvířat žijících v podnětném prostředí nebo sezónními změnami ve velikosti mozku. K rozlišení těchto dvou faktorů Näslund *et al.* (2012) designoval pokusy s divokými **lososy** (*Salmo salar*). Vajíčka rozdělil do tří skupin, dle použitého enrichmentu. Kontrolní skupina vyrůstala v prázdném akváriu a testování měli v akváriu buď mřížku: mírnější enrichment, nebo kameny různých velikostí: komplexnější enrichment (napodobující přirozené podmínky). Poté co dospěly rybky do vývojového stádia, kdy měly spotřebovaný žloutek, přesunul je do běžných nádrží (prázdné akvárium). Malá metodická



poznámka: u ryb se toho ví méně o dendritických změnách způsobených učením a pamětí, proto se jako marker používá velikost mozku, která dobře odpovídá výsledkům (Strand *et al.*, 2010). Právě větší velikost mozku, oproti kontrolní skupině, měly v jejich měření rybky, které vyrůstaly podnětném prostředí. Zajímavé bylo jeho zjištění, že po návratu do běžných laboratorních podmínek, se velikost mozku ryb z environmentálního enrichmentu, rapidně snižovala a po třech a půl měsících již neměřil efekt žádný. Navrhuje tedy, že žádná kritická perioda ve vývoji ryb neexistuje, jelikož je jejich mozek po celý život schopný plasticky reagovat na změny prostředí. Experiment dále pokračoval vypuštěním části označených ryb, zpět do přirozeného prostředí řeky a následným měřením velikosti jejich mozku. Měření probíhalo ve stadiu, kdy jsou mladí lososi, díky pobytu v brakických vodách, připraveni na následující migraci do moře. Ryby z komplexního prostředí, které se nacházelo ve volné přírodě však měly mozek o poznání menší, než ryby žijící v ochuzených laboratorních podmínkách. Jelikož jejich velikost těla, ale byla větší, než u laboratorních ryb, je to další důkaz, nasvědčující na obrovskou plasticitu rybího mozku a na trade-off mezi kognicí a velikostí těla (Näslund *et al.*, 2012).

Oproti tomu **cichlidy** s maternální péčí *Simochromis pleurospilus* (Kotrschal & Taborsky, 2010), byly v rané adolescenci vystaveny změně v denní dávce potravy. Tato změna vedla ke zlepšení jejich kognitivní schopností, které bylo signifikantní i u adultních jedinců. V tomto pokuse nebyly rybky vystaveny opakované senzorické stimulaci, jako to bývá u environmentálního enrichment. Přesto, jediná změna v dostupnosti potravy vedla k lepšímu učení, patrně skrze spojení si stimulu s potravní odměnou. Při tomto testu mělo zvíře v testovací aparatuře úkryt a bylo na něm, zda se rozhodne test podstoupit, což mu umožňovalo určitou kontrolu nad stresovou situací. Kotrschal a Taborsky (2010) říkají, že v nepředvídatelném či měnícím se prostředí vede selekční tlak k vyšším kognitivním schopnostem organismu.

DePasquale *et al.* (2016) skloubil dohromady environmentální enrichment a akutní stres z predace (honění sítíkou) u **Dania pruhovaného** (*Danio rerio*). Ve 25 dni postnatálního vývoje rozdělil mladé rybky do čtyř skupin: environmentální enrichment (EE), honěné sítíkou, EE+honěné a kontrolní skupina v prázdném akváriu. Environmentální enrichment obsahoval: substrát z kamínků, dvě plastové rostliny, domeček a pravidelně obměňovaný nový objekt (bílá trubka, kámen, barevné rostliny nebo plastová láhev). Rybky, které byly vystaveny EE, akutnímu stresu a oběma podnětům najednou, měly zlepšenou schopnost učení. Rybky ze všech treatmentů dělaly v testech méně chyb. Jenom rybky naháněné sítíkou byly sice rychlé při hledání východu z bludiště, ale dopouštěly se o poznání více chyb, než rybky z ostatních skupin. Ryby vyrůstající v podnětném prostředí a současně vystaveny akutnímu stresu, měly nejlepší výsledky, které se zachovaly, až do dospělosti. Podmínkou pro trvalost tu ovšem byl environmentální enrichment. Oba dva typy mírného stresu měly také, nezávisle na sobě, vliv na zmírnění anxiálního chování a zlepšení schopnosti učení v rané ontogenezi. Avšak jejich kombinace dokázala pozitivní vliv výrazně posílit a posunout ho, až do dospělosti.

Je několik možností, proč tyto testy vycházejí jinak. Experimenty DePasquale *et al.* (2016) a Näslund *et al.* (2012) se lišily v době, po kterou byly ryby podnětnému prostředí vystaveny

a v komplexnosti vytvořeného enrichmentu. Stres z mírného prostředí u DePasquale *et al.* (2016), trval po celou dobu, co mladým rybám dorůstaly neurony a mohl mít, z tohoto důvodu, trvalejší efekt. Potrava a její dostupnost, je však pro život důležitějším faktorem, který by vysvětloval i výsledek testování Kotrschal a Taborsky (2010), kdy jediná změna v její dostupnosti, dokázala zlepšit kognitivní funkce jedince. Shrnuje bych to tak, že vliv v určitém vývojovém období může, pokud je podnět silný, nebo je to interakce více podnětů, přetrvávat až do dospělosti. V té se však dá jeho efekt změnit, a to díky obrovské plasticitě rybího systému.

Další otázkou je, jestli u poikilotermních obratlovců také existuje vliv taktilní maternální stimulace na neuroendokrinní modifikace. Taborsky *et al.*, (2013) studoval vliv sociálního enrichmentu v rané ontogenezi u **cichlid** (*Neolamprologus pulcher*) a detekoval výrazné změny v genové expresi, které trvale ovlivnily i chování a to napříč pohlavím a rozdílnými životními trajektoriemi, kterými se jedinci nadále vydali. Navrhl, že tento mechanismus je u obratlovců hluboce zakonzervovaný, ale reprogramování stresové osy nemusí být indukováno pouze taktilní stimulací, ale spíše sociálními interakcemi (Arnold & Taborsky, 2010).

Zvířata, která mají lepší kognitivní schopnosti se lépe vyrovnávají s nepredikovatelným prostředím, jelikož mohou měnit, nebo vytvářet nové způsoby chování. V rané ontogenezi je zvíře mnohem plastičtější a různé změny v prostředí mají vliv na zlepšení jeho kognitivních schopností (Kotrschal & Taborsky, 2010), což u ryb přetrvává až do dospělosti.

## 4.2. PTÁCI

Savčí a ptačí hippocampus vznikl z *telencephalonu* (část koncového mozku) a u savců dále laterálně migroval. I přes nepodobnost na první pohled, jsou struktury savčího a ptačího hippocampu homologní (Colombo & Broadbent, 2000; shrnuto v Kaslin *et al.*, 2008). V kaudolaterálním nidopalliu ptáků, podobně jako v savčím prefrontálním kortexu, probíhá řada kognitivních funkcí (intuice, flexibilita, představivost a prospekce). Obrovská podobnost těchto oblastí, i v dalších anatomických, neurochemických a elektrofyziologických vlastnostech, však vznikla spíše konvergencí (homoplazie) (Güntürkün, 2005). Další podobnosti mezi savci a ptáky nacházíme ve stresové ose hypothalamus-hypofýza-nadledvinky a hlavním glukokortikoidu ptáků - kortikosteronu (Farrell *et al.*, 2015).

Výzkum postnatálního stresu je nejčastěji zkoumán u ptáků s altriciální strategií vývoje (ptáčata líhnou neopeřená, slepá, s nedostatečnou termoregulací a jsou závislá na péči rodičů), kdy po vylíhnutí ještě významně probíhá vývoj neurální soustavy, jež činí z tohoto období periodu vysoce citlivou vůči vnějším vlivům. U prekociálních mláďat probíhá většina z tohoto vývoje ještě *in ovo*, které je stabilnější oproti podmínkám v hníždě (Metcalf & Monaghan 2001).

U ptáků se jako hlavní stresová situace používá nedostatek potravy, či změna v její dostupnosti v období po vylíhnutí a před potravní nezávislostí (Kriengwatana *et al.*, 2015). Druhou nejčastější variantou

je podávání kortikosteronu. Tyto typy stresu mají u ptáků vliv na bazální hladinu CORT a na vývoj mozku (shrnuje Farrell *et al.*, 2015). **Racek tříprstý** (*Rissa tridactyla*) vystavený dávám CORT během vývoje (zavedený implantát v podkoží po dobu jednoho měsíce, 14-42 po vylíhnutí) měl dlouhodobě zhoršené prostorové vnímání a schopnost učení (Kitaysky *et al.*, 2003).

Ptáčata vyrůstající v nedostatku potravy mají zvýšenou schopnost asociativního učení a jsou v těchto testech rychlejší (Brust *et al.*, 2014, Crino *et al.*, 2014), ale mají zhoršené prostorové vnímání (Kriengwatana *et al.*, 2015, Farrell *et al.*, 2012), paměť (Pravosudov & Kitaysky, 2006) a menší velikost hippocampu (Pravosudov *et al.*, 2005). Rozdíly v dostupnosti potravy tedy způsobují rozdíly v učení. Zpomalený růst během prvního měsíce vývoje (z důvodu nižší potravní dostupnosti) či následný kompenzační růst způsobují dlouhodobý deficit v učení, který ale jedinci kompenzují větší potravní motivací, která má pak za následek lepší výkon v úlohách testujících schopnost učení (Brust *et al.* (2014). Aby se vyhnuli matoucímu vlivu, který má nutriční stres a jím způsobený kompenzační růst (Metcalf & Monaghan, 2001) na interpretaci výsledků testů učení, vybrali Goerlich *et al.* (2012) do experimentu prekociální mláďata **kura bankivského** (*Gallus gallus*). Stres z krátkodobé izolace způsobil u raně stresovaných lepší výkon v testu asociativního učení - kuřata dělala méně chyb.

O tom, jak vystavení stresu ovlivňuje ptačí zpěv existuje mnoho prací, často s rozdílnými výsledky, lišícími se mezi druhy ptáků, stresovými protokoly a načasováním. Například, Nowicki *et al.* (1998) našel shodu mezi hladinou CORT a menším množstvím motivů a slabik v ptačím zpěvu. Oproti tomu Kriengwatana *et al.* (2015), kteří očekávali, že by měl mít stres rozdílný vliv na učení zpěvu podle fáze, ve kterém je mu pták vystaven (senzorické a senzomotorické učení), tak při následném měření v dospělosti, nenalezli žádný signifikantní efekt na učení či výkon, ani v podmínkách změny v dostupnosti potravy. Místo toho ukázali, že nutriční deficit měl dlouhodobý efekt na HPA osu, vykazující následky distresu.

U ptáků máme doklady pozitivního vlivu mírného stresu během postnatálního období, který byl schopný zmírnit vliv stresu prenatálního a zrychlit návrat glukokortikoidů k bazální hladině po vystavení stresovému podnětu (Marasco *et al.*, 2012). Že existuje rozdíl ve vlivu stresu na HPA osu dle období, ve kterém je mu zvíře vystaveno, bylo poprvé známo u savců. Prenatální stres způsobuje hyperresponzivitu HPA osy spojenou s dlouhodobou odpovědí stresových hormonů (Kapoor *et al.*, 2006), zatímco raný postnatální stres se vykazuje určitou oslabenou reakcí glukokortikoidů na stress (Macrì *et al.*, 2004). Doklady pro vývojovou periodu (mírnější vzestup hladiny glukokortikoidů po vystavení stresující situaci), kdy je u ptáků HPA osa méně citlivá k vnějším vlivům, nalézáme u **strandce bělokorunkatého** (*Zonotrichia leucophrys*) (Wada *et al.*, 2007), **čápa bílého** (*Ciconia ciconia*) (Blas *et al.*, 2006), **drozdce mnohohlasého** (*Mimus polyglottos*) (Sims & Holberton, 2000), **sojky křovinné** (*Aphelocoma coerulescens*) (Rensel *et al.*, 2010) **poštolky pestré** (*Falco sparverius*) (Sackman & Schwabl, 2001), **zebríčky pestré** (*Taeniopygia guttata*) (Banerjee *et al.*, 2012) a **buřňáka útlozubého** (*Pachyptila belcheri*) (Quillfeldt *et al.*, 2009). Nelze však výskyt této periody generalizovat pro celou ptačí třídu. Tento předpoklad potvrzuje DuRant *et al.*, (2010), který u **kachničky karolínské** (*Aix sponsa*) nenalezl indície, které by nasvědčovaly přítomnosti

hyporesponzivní periody v rané ontogenezi u tohoto vodního ptáka.

Hnízdění je u mlád'at charakteristické určitou hladinou CORT, která vysoce stoupá, před tím, než ptáčata opouštějí hnízdo a toto období je charakteristické i menší dostupností potravy od rodičů a ztrátou hmotnosti (Schoech et al., 2011). Sprague & Breuner (2010) se pokusili oddělit vliv péče a výživy pomocí umělého dokrmování mlád'at, které prováděli každý 4.den, od vylíhnutí po vylétnutí z hnízda (cca 3 měsíce). Tato mlád'ata ztrácela hmotnost pomaleji, a i jejich pokles hladiny CORT byl tlumený. Ptáčata **alkouna malého** (*Alle alle*), jejichž rodiče byli handikapováni zastřižením letek, vykazovala větší hladinu glukokortikoidů (Harding et al., 2009). U sojky křovinné existuje korelace mezi hladinou CORT (odebírán 11.den po vylíhnutí) a časem, který stráví matka mimo hnízdo, nejspíš jako typ psychického stresu způsobený maternální separací (Rensel et al., 2010). Banerjee et al. (2012) také dokazují, že maternální separace u zebřičky pestré (během 2-12 po vylíhnutí) způsobuje hyperresponzivitu HPA osy, podobně jako dlouhodobé vystavení CORT (Marasco et al., 2012). Dochází ke změnám v mRNA glukokortikoidových a mineralkortikoidových receptorů v mozku zebřičky, které odpovídají změnám u savců z důsledku dlouhotrvajícího stresu (Kitraki et al., 1999). Oni a Rensel et al. (2010) navrhuji hypotézu, že stejně jako u savců jsou změny v rané maternální péči u biparentálních druhů ptáků schopné ovlivňovat fyziologii stresu a to i do dospělého věku. Mechanismus by mohl být také, jako u savců, v taktilní stimulaci, kterou matky opečovávají svá mlád'ata během hnízdění (Banerjee et al., 2012).

Podobně jako u savců, některé práce u ptáků nasvědčují, že „handlování“ mladých má pozitivní vliv na reaktivitu HPA osy (Collette et al., 2000; Adams et al., 2005; Love et al., 2003; Whitman et al., 2011) tím, že způsobuje mírnější odpověď na následný stres. Předpokládají, že to není důsledek chronického stresu, jelikož se ptáci neliší ve velikosti, ani v bazální hladině glukokortikoidů. Také nedávají mírnější odpověď HPA osy za příčinu habituaci, jelikož následný stres byl jiného typu a intenzity. V opozici k těmto pracím stojí handlování buňáka útlozubého (*Pachyptila belcheri*), kde tento efekt handlingu naměřen nebyl (Quillfeldt et al., 2009). Také Wonder (2013) předpokládá, že mírná odpověď na stres je procesem habituace, jelikož tento efekt stresu na následné handlování našel jen u poštolek handlovaných 18.-24. den po vylíhnutí, ale ne u mlád'at handlovaných 0.-7. den. Reakce těchto dvou skupin na nový stresový stimul se nelišila. Připouští ovšem možnost, že jeho handlování bylo krátké, oproti Whitman et al., (2011), který poštolky handloval po dlouhou period (od vylíhnutí z vajíčka do 25. dne stáří mlád'at). Za tuto dobu mohlo nejspíš dojít k naakumulování vlivu mírného stresu (Wonder, 2013). Nacházím tu určitou paralelu s délkou trvání mírného stresu a jeho následným trvalým efektem, jež jsem zmiňovala v předchozí kapitole (4.1.) u ryb. Metody studia a design experimentů zabývající se stresem u ptáků v jejich rané ontogenezi bývá často velmi rozdílný a při srovnávání výsledku těchto prací, je důležité na to brát zřetel.

#### 4.3. SAVCI

V první kapitole jsem poprvé charakterizovala centra mozku, kde stres působí na kognici. Jedním z

nich je u savců hippocampus. Ten je zodpovědný za řadu kognitivních funkcí a je jedním z nejcitlivějších a nejtvárnějších oblastí mozku (Patel *et al.*, 1997; Kempermann *et al.*, 1997) a to zejména v postnatálním období. Do savčího hippocampu vede vstup z entorinální kůry ke gyrus dentatus a CA3 pyramidálním neuronům. Dentate gyrus-CA3 systém hraje roli v sekvenci paměťových událostí, i když o dlouhodobou paměť se starají další regiony mozku. Tato část mozku je velmi plastická a vytváří nové neurony i v dospělosti a nejspíš proto je hippocampus schopný vytvářet vlivem stresu různé adaptivní změny, jako přestavby a remodelace neuronů (shrnutí v McEwen, 2008).

Stresová hyporesponzivní perioda je charakteristická mírnějším výlevem CORT po vystavení mírnému stresu, který u adultů způsobuje silnou odpověď (Sapolsky & Meaney, 1986) a vyskytuje se u myši 1.-10. a u potkanů 3.-14. postnatální den. Její výskyt nemusí být u savců pravidlem (Pryce *et al.*, 2002).

U potkanů krátkodobý, (3-15minut) trvající „handling“ (forma krátkodobé separace od matky a zároveň typ senzorické stimulace) opakující se během prvních týdnů života zvířete, má vliv na lepší kognitivní výkon (Tang, 2001), redukuje úzkostné chování, zvyšuje repertoár coping strategií. Dlouhodobá maternální separace (3-8h) působí opačně (shrnutí v Daskalakis *et al.*, 2013). U primátů byl nalezen i rozdílný vliv podle způsobu, jakým bylo mládě od matky separováno. Pokud mláďata zůstávají s rodinou skupinou v domácím prostředí, je její vliv pozorovatelný na zhoršení kognitivních funkcí, zatímco úplná separace má dopad i na sociální interakce, emoční paměť a vznik stereotypního chování (Harlow & Harlow, 1965; shrnutí v Daskalakis *et al.*, 2013).

Maternální péče působí skrze epigenetické modifikace (methylace DNA) (Weaver *et al.*, 2004). U mláďat její přítomnost snižuje reaktivitu stresové osy, způsobuje zmírnění úzkostnosti a zvyšuje u nich schopnost prosociálního chování (Coutellier *et al.*, 2008). Také early-life stres, vytvořený environmentálním enrichmentem, má pozitivní vliv na vývoj mláďete. Zlepšuje prostorovou paměť (Kempermann *et al.*, 1997; Rampon *et al.*, 2000), následně je schopný (u potkanů) chránit před vlivem epilepsie, snižuje úzkostné chování, zvyšuje neurogenezi a tělesný růst (Fares *et al.*, 2013). U psů, ve spojení s handlingem i snižuje úzkostnost (Gazzano *et al.*, 2008).

Vznik odolnosti vůči stresu je, dle experimentů pracujících s handlingem, připisován maternální péči a to mechanismu taktilní stimulace (olizování a čištění), kterým se samice potkana stará o svá mláďata (Liu *et al.*, 1997; Bredy *et al.*, 2003). Experimenty na non-humáních primátech ale naznačují, že stresová odolnost, která se získá krátkodobým odloučením od matky, nemusí být způsobena přímo taktilní stimulací (Parker *et al.*, 2006). Pouze samotný kontakt či přítomnost matky má vliv na rychlejší návrat glukokortikoidů do bazálních hladin (Stanton & Levine, 1990). Tang *et al.* (2014) se pokusil ověřit tuto hypotézu tím, že rozdělil skupinu potkanů na polovinu, která byla vystavena stresu z nového prostředí a polovinu kontrolní, která ale byla stejně handlována a izolovaná od matky, jako skupina první. Potkani, vystavení mírnému stresu, měli v dospělosti větší synaptickou plasticitu hippocampu, zvýšenou prostorovou a sociální paměť, odpovídající změny v mozku a větší tělesný vzrůst. Tři minuty každý den v novém prostředí dokázaly ovlivnit neurální a endokrinní vývoj. Říká ale, že matka je zde důležitým faktorem, který určuje, jaký vliv

bude mít prožitý stres na mládě (pozitivní či negativní - zkušenost/stresující zážitek). Maternální péče zde kognitivně, sociálně i fyzicky moduluje efekt stresu na potomstvo. Zlepšení paměťových schopností bylo výraznější u mlád'at, jejichž matka měla nižší cirkulující hladinu glukokortikoidů. Matky, které jsou stresovány nedostatkem potravy dokáží negativně ovlivňovat i HPA osu svým potomkům (Macrì *et al.*, 2011). Podle těchto důkazů bude vliv maternální péče na mlád'ata mnohem komplexnější.

Maternální péče je citlivá na podmínky prostředí a od toho se odvíjí různý vliv, který má raný stres na pohlaví (Lupien *et al.*, 2009). Předpoklad je takový, že ve stabilních podmínkách, jako jsou právě i podmínky laboratorní, matky více inklinují k péči o mlád'ata samčího pohlaví (Wells, 2000). Ke zvýšení investic naopak do samičího pohlaví, vede například u makaků rhesus (*Macaca mulatta*), nižší sociální postavení samice ve skupině (Maestripieri, 2001). U lidí se s tímto jevem, větší investice do ženského pohlaví, setkáváme u matek s nižším ekonomickým statusem (Koziel & Uliaszek, 2001). Bredy *et al.* (2004) tento jev sledoval při testování efektu handlingu na kognitivní funkce křečka kalifornského (*Peromyscus californicus*). Velmi málo prací se ubírá směrem, jež by se zabýval mírným stresem u druhů mající péči obou rodičů, a to ještě z pohledu rozdílného pohlaví. Křečky kalifornské rozdělili do skupin, dle přítomnosti otce: s a bez. Polovina z každé skupiny byla vystavena handlování denně během 1.-21. postnatálního dne. Zajímavé je, že samice z nehandlované skupiny, vyrůstající bez otce, měla stejně vysoký kognitivní výkon v prostorové úloze, jako handlovaná zvířata. Bredy *et al.* (2004) souhlasí s tím, že v reakci na nějaký stres/nedostatek z prostředí (v tomto případě nepřítomnost otce) matka nastalý deficit nějakým způsobem kompenzuje. Svojí péčí pomáhá zvýšit kognitivní schopnosti potomstva, potřebné v prostředí, jež má větší nároky na přizpůsobivost jedince. Předpokládají, že adaptivní vliv péče otce se nemohla ve stabilních podmínkách laboratorního prostředí ukázat.

## ZÁVĚR A DISKUZE

U obratlovců je známo, že existuje vrozená predispozice pro nízkou či vysokou reaktivitu stresové osy, která má genetický základ. Během svého života, ale i prenatálně je zvíře vystaveno množství podnětů, které moduluji jeho genetický potenciál. Tyto podněty mohou být environmentálního i sociálního charakteru. Jejich poznáváním se učí, zda jsou pro něj relevantní a jakým způsobem s nimi nakládat. Učí se, které z nich jsou pro jeho fitness esenciální (potrava, bezpečné místo, sexuální partner) a příjemné (prosociální interakce) a které naopak život ohrožující (predátor).

Za percepci těchto vjemů jsou zodpovědná u savců zejména vyšší centra kůry mozkové a limbický systém, u jiných obratlovců jejich homology, u ryb *telencephalon* a u ptáků *nidopallium*. Faktory, které určují, jak bude živočich na daný podnět reagovat jsou: predikovatelnost, míra kontroly nad situací a intenzita stimulu. Dalo by se říct, že mírný, predikovatelný či kontrolovatelný stimul spouští sympato-medulární systém a organismus se nachází ve fázi eustresu, který zlepšuje jeho schopnost učení se a ukládání do paměti. Pokud začne zvíře ztrácet kontrolu nad situací, či je stres náhlý nebo příliš silný, zapíná

se stresová hormonální osa. U ptáků a savců se jedná o stresovou osu hypothalamus-hypofýza-nadledvinky a u ryb o hypothalamus-hypofýza-interrenální osu. Její aktivace vede k sekreci glukokortikoidů a látek, které mají vliv na kognitivní schopnosti zpětným ovlivněním center mozku za ně zodpovědných. Savčí hippocampus, prefrontální kortex, amygdala; ptačí hippocampus a *nidopallium*; rybí *telencephalon* a mozeček. Tak se živočich již od raného věku přizpůsobuje podmínkám, ve kterých žije a vytváří se základ pro jeho dospělý fenotyp.

Ve stabilním prostředí zřejmě nemusí být kladen tak veliký důraz na kognici jedince a on může více své energie investovat do jiných oblastí (např. do růstu, rozmnožování apod.). Pokud je však prostředí náročné, je pro něj výhodné mít větší behaviorální flexibilitu. Aby ji mohl získat, je pro něj vhodné setkat se s co možná největším množstvím senzorické stimulace a stresových situací, zejména během rané fáze ontogeneze. Pokud by však stresu bylo příliš mnoho, může se jedinec dostat, až do fáze distresu. V tomto případě přichází na řadu "adaptivní" vliv rodičovské péče a hyporesponzivní periody v raném vývoji jedince.

Živočich se vlastně setkává již v prenatálním období s vlivem vnějšího prostředí a skrze matku je jím již v této vývojové fázi ovlivněn. O tomto existuje nepřehledné množství literatury. Tím ovšem, zejména u savců, role matky nekončí. Je možné, že v podmínkách "náročného" prostředí, je vliv mateřské péče velmi důležitý a pomáhá mladému jedinci přežít a přizpůsobit se daným podmínkám. Matka tu však není jen jako zdroj bezpečí a potravy, ale i jako vzor, podle kterého se mládě učí reagovat na vnější podněty. Většina poznatků, které máme o vlivu maternální péče pochází ze savčích studií. Mnoho ptáků má velmi rychlý ontogenetický vývoj a bývá u nich těžké odělit vliv nutričního stresu a maternální péče. Proto u nich nejsou výsledky testování vlivu maternální péče natolik průkazné. Kromě toho, je u nich častá biparentální péče, u savců se mnohem méně vyskytující. Možná, že srovnání biparentální péče savců a ptáků a její vliv na stres v rané ontogenezi by přineslo nové, zajímavé poznatky. U ryb je možné vliv stresu vykompenzovat i v průběhu dospělého života.

Studium stresu a jeho vlivu na kognitivní funkce není vůbec jednoduchou záležitostí. Poznatky z genetiky, fyziologie, neurobiologie, evoluce, ekologie a etologie nám mohou pomoci přiblížit se znalostmi ke zvířeti, u kterého efekt stresu studujeme. Proto, jak organismus reaguje na výzvy prostředí, jsou jeho vývojová stadia zcela určující, alespoň u savců a ptáků. Nakonec nám ale stejně nejvíce řekne sledování cesty jeho života, znalost jeho životních zkušeností a personality.

## POUŽITÁ LITERATURA

\* - označení sekundární citace

Adams, N. J., Cockrem, J. F., Taylor, G. A., Candy, E. J., & Bridges, J. (2005). Corticosterone responses of hand-reared and parent-reared grey-faced petrel chicks (*Pterodroma macroptera gouldi*). *Zoo Biology*, 24(3), 283-290.

- Aisa, B., Tordera, R., Lasheras, B., Del Río, J., & Ramírez, M. J. (2007). Cognitive impairment associated to HPA axis hyperactivity after maternal separation in rats. *Psychoneuroendocrinology*, 32(3), 256-266.
- Aisa, B., Tordera, R., Lasheras, B., Del Rio, J., & Ramirez, M. J. (2008). Effects of maternal separation on hypothalamic–pituitary–adrenal responses, cognition and vulnerability to stress in adult female rats. *Neuroscience*, 154(4), 1218-1226.
- Amat, J., Baratta, M. V., Paul, E., Bland, S. T., Watkins, L. R., & Maier, S. F. (2005). Medial prefrontal cortex determines how stressor controllability affects behavior and dorsal raphe nucleus. *Nature neuroscience*, 8(3), 365-371.
- Arnold, C., & Taborsky, B. (2010). Social experience in early ontogeny has lasting effects on social skills in cooperatively breeding cichlids. *Animal Behaviour*, 79(3), 621-630.
- Ashokan, A., Hegde, A., & Mitra, R. (2016). Short-term environmental enrichment is sufficient to counter stress-induced anxiety and associated structural and molecular plasticity in basolateral amygdala. *Psychoneuroendocrinology*, 69, 189-196.
- Banerjee, S. B., Arterbery, A. S., Fergus, D. J., & Adkins-Regan, E. (2012). Deprivation of maternal care has long-lasting consequences for the hypothalamic–pituitary–adrenal axis of zebra finches. *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 279(1729), 759-766.
- Bardo, M. T., & Bevins, R. A. (2000). Conditioned place preference: what does it add to our preclinical understanding of drug reward?. *Psychopharmacology*, 153(1), 31-43.
- Baugh, A. T., Schaper, S. V., Hau, M., Cockrem, J. F., de Goede, P., & van Oers, K. (2012). Corticosterone responses differ between lines of great tits (*Parus major*) selected for divergent personalities. *General and comparative endocrinology*, 175(3), 488-494.
- Belke, T. W. (2000). Studies of wheel-running reinforcement: parameters of Herrnstein's (1970) response-strength equation vary with schedule order. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 73(3), 319.
- Berton, O., McClung, C. A., DiLeone, R. J., Krishnan, V., Renthal, W., Russo, S. J., ... & Monteggia, L. M. (2006). Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress. *Science*, 311(5762), 864-868.
- Bevins, R. A., & Bardo, M. T. (1999). Conditioned increase in place preference by access to novel objects: antagonism by MK-801. *Behavioural brain research*, 99(1), 53-60.
- Blanchard, D. C., Spencer, R. L., Weiss, S. M., Blanchard, R. J., McEwen, B., & Sakai, R. R. (1995). Visible burrow system as a model of chronic social stress: behavioral and neuroendocrine correlates. *Psychoneuroendocrinology*, 20(2), 117-134.
- Blas, J., Baos, R., Bortolotti, G. R., Marchant, T. A., & Hiraldo, F. (2006). Age-related variation in the adrenocortical response to stress in nestling white storks (*Ciconia ciconia*) supports the developmental hypothesis. *General and comparative endocrinology*, 148(2), 172-180.
- Bonga, S. W. (1997). The stress response in fish. *Physiological reviews*, 77(3), 591-625.



- Braithwaite, V. A. (2006). Cognitive ability in fish. *Fish physiology*, 24, 1.
- Bredy, T. W., Humpartzoomian, R. A., Cain, D. P., & Meaney, M. J. (2003). Partial reversal of the effect of maternal care on cognitive function through environmental enrichment. *Neuroscience*, 118(2), 571-576.
- Bredy, T. W., Lee, A. W., Meaney, M. J., & Brown, R. E. (2004). Effect of neonatal handling and paternal care on offspring cognitive development in the monogamous California mouse (*Peromyscus californicus*). *Hormones and Behavior*, 46(1), 30-38.
- Brunson, K. L., Eghbal-Ahmadi, M., Bender, R., Chen, Y., & Baram, T. Z. (2001). Long-term, progressive hippocampal cell loss and dysfunction induced by early-life administration of corticotropin-releasing hormone reproduce the effects of early-life stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(15), 8856-8861.
- Brunson, K. L., Kramár, E., Lin, B., Chen, Y., Colgin, L. L., Yanagihara, T. K., ... & Baram, T. Z. (2005). Mechanisms of Late-Onset Cognitive Decline after Early-Life Stress. *J Neurosci*, 25(41), 9328-9338.
- Brust, V., Krüger, O., Naguib, M., & Krause, E. T. (2014). Lifelong consequences of early nutritional conditions on learning performance in zebra finches (*Taeniopygia guttata*). *Behavioural Processes*, 103, 320-326.
- Buijs, S., Keeling, L. J., Rettenbacher, S., Maertens, L., & Tuytens, F. A. (2011). Glucocorticoid metabolites in rabbit faeces—Influence of environmental enrichment and cage size. *Physiology & behavior*, 104(3), 469-473.
- Burns, J. G., Saravanan, A., & Helen Rodd, F. (2009). Rearing environment affects the brain size of guppies: lab-reared guppies have smaller brains than wild-caught guppies. *Ethology*, 115(2), 122-133.
- Cahill, L., Babinsky, R., Markowitsch, H. J., & McGaugh, J. L. (1995). The amygdala and emotional memory. *Nature*.
- Cameron, H. A., Tanapat, P., & Gould, E. (1997). Adrenal steroids and N-methyl-D-aspartate receptor activation regulate neurogenesis in the dentate gyrus of adult rats through a common pathway. *Neuroscience*, 82(2), 349-354.
- Cases, O., Seif, I., Grimsby, J., Gaspar, P., Chen, K., Pournin, S., ... & De Maeyer, E. (1995). Aggressive behavior and altered amounts of brain serotonin and norepinephrine in mice lacking MAOA. *Science (New York, NY)*, 268(5218), 1763.
- Caspi, A., McClay, J., Moffitt, T. E., Mill, J., Martin, J., Craig, I. W., ... & Poulton, R. (2002). Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science*, 297(5582), 851-854.
- Collette, J. C., Millam, J. R., Klasing, K. C., & Wakenell, P. S. (2000). Neonatal handling of Amazon parrots alters the stress response and immune function. *Applied Animal Behaviour Science*, 66(4), 335-349.
- Colombo, M., & Broadbent, N. (2000). Is the avian hippocampus a functional homologue of the mammalian hippocampus?. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 24(4), 465-484.
- Coutellier, L., Friedrich, A. C., Failing, K., & Würbel, H. (2008). Variations in the postnatal maternal

- environment in mice: effects on maternal behaviour and behavioural and endocrine responses in the adult offspring. *Physiology & behavior*, 93(1), 395-407.
- Crofton, E. J., Zhang, Y., & Green, T. A. (2015). Inoculation stress hypothesis of environmental enrichment. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 49, 19-31.
- Daskalakis, N. P., Bagot, R. C., Parker, K. J., Vinkers, C. H., & de Kloet, E. R. (2013). The three-hit concept of vulnerability and resilience: toward understanding adaptation to early-life adversity outcome. *Psychoneuroendocrinology*, 38(9), 1858-1873.
- Davis, M., Rainnie, D., & Cassell, M. (1994). Neurotransmission in the rat amygdala related to fear and anxiety. *Trends in neurosciences*, 17(5), 208-214.
- de Kloet, E. R., Oitzl, M. S., & Joëls, M. (1999). Stress and cognition: are corticosteroids good or bad guys?. *Trends in neurosciences*, 22(10), 422-426.
- Del Giudice, M., Ellis, B. J., & Shirtcliff, E. A. (2011). The adaptive calibration model of stress responsivity. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(7), 1562-1592.
- DePasquale, C., Neuberger, T., Hirrlinger, A. M., & Braithwaite, V. A. (2016, January). The influence of complex and threatening environments in early life on brain size and behaviour. In *Proc. R. Soc. B* (Vol. 283, No. 1823, p. 20152564). The Royal Society.
- Dheda, K., Huggett, J. F., Bustin, S. A., Johnson, M. A., Rook, G., & Zumla, A. (2004). Validation of housekeeping genes for normalizing RNA expression in real-time PCR. *Biotechniques*, 37, 112-119.
- Diamond, D. M., Campbell, A. M., Park, C. R., Woodson, J. C., Conrad, C. D., Bachstetter, A. D., & Mervis, R. F. (2006). Influence of predator stress on the consolidation versus retrieval of long-term spatial memory and hippocampal spinogenesis. *Hippocampus*, 16(7), 571-576.
- Diamond, M. C., Krech, D., & Rosenzweig, M. R. (1964). The effects of an enriched environment on the histology of the rat cerebral cortex. *Journal of Comparative Neurology*, 123(1), 111-119.
- Dias-Ferreira, E., Sousa, J. C., Melo, I., Morgado, P., Mesquita, A. R., Cerqueira, J. J., ... & Sousa, N. (2009). Chronic stress causes frontostriatal reorganization and affects decision-making. *Science*, 325(5940), 621-625.
- DuRant, S. E., Hepp, G. R., Moore, I. T., Hopkins, B. C., & Hopkins, W. A. (2010). Slight differences in incubation temperature affect early growth and stress endocrinology of wood duck (*Aix sponsa*) ducklings. *Journal of Experimental Biology*, 213(1), 45-51.
- Ebbesson, L. O. E., & Braithwaite, V. A. (2012). Environmental effects on fish neural plasticity and cognition. *Journal of fish biology*, 81(7), 2151-2174.
- Fares, R. P., Belmeguenai, A., Sanchez, P. E., Kouchi, H. Y., Bodennec, J., Morales, A., ... & Bezin, L. (2013). Standardized environmental enrichment supports enhanced brain plasticity in healthy rats and prevents cognitive impairment in epileptic rats. *PLoS One*, 8(1), e53888.
- Farrell, T. M., Weaver, K., An, Y. S., & MacDougall-Shackleton, S. A. (2012). Song bout length is indicative of spatial learning in European starlings. *Behavioral Ecology*, 23(1), 101-111.

- Farrell, T., Kriengwatana, B., & MacDougall-Shackleton, S. A. (2015). Developmental stress and correlated cognitive traits in songbirds. *Comparative Cognition & Behavior Reviews*, 10.
- Fawcett, T. W., & Frankenhuys, W. E. (2015). Adaptive explanations for sensitive windows in development. *Frontiers in zoology*, 12(1), 1.
- Fish, E. W., Shahrokh, D., Bagot, R., Caldji, C., Bredy, T., Szyf, M., & Meaney, M. J. (2004). Epigenetic programming of stress responses through variations in maternal care. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1036(1), 167-180.
- Flutterm, M., Dalm, S., & Oitzl, M. S. (2000). A refined method for sequential blood sampling by tail incision in rats. *Laboratory Animals*, 34(4), 372-378.
- Foxa, C., Meralib, Z., & Harrisona, C. (2006). Therapeutic and protective effect of environmental enrichment against psychogenic and neurogenic stress. *Behavioural Brain Research*, 175, 1–8
- Galef, B. G. (1980). Diving for food: Analysis of a possible case of social learning in wild rats (*Rattus norvegicus*). *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 94(3), 416.
- Galhardo, L., Vital, J., & Oliveira, R. F. (2011). The role of predictability in the stress response of a cichlid fish. *Physiology & Behavior*, 102(3), 367-372.
- Gärtner, K., Büttner, D., Döhler, K., Friedel, R., Lindena, J., & Trautschold, I. (1980). Stress response of rats to handling and experimental procedures. *Laboratory Animals*, 14(3), 267-274.
- Gazzano, A., Mariti, C., Notari, L., Sighieri, C., & McBride, E. A. (2008). Effects of early gentling and early environment on emotional development of puppies. *Applied Animal Behaviour Science*, 110(3), 294-304.
- Giedd, J. N., Snell, J. W., Lange, N., Rajapakse, J. C., Casey, B. J., Kozuch, P. L., ... & Rapoport, J. L. (1996). Quantitative magnetic resonance imaging of human brain development: ages 4–18. *Cerebral cortex*, 6(4), 551-559.
- Goerlich, V. C., Nätt, D., Elfwing, M., Macdonald, B., & Jensen, P. (2012). Transgenerational effects of early experience on behavioral, hormonal and gene expression responses to acute stress in the precocial chicken. *Hormones and behavior*, 61(5), 711-718.
- Gold, P. W. (2015). The organization of the stress system and its dysregulation in depressive illness. *Molecular psychiatry*, 20(1), 32-47.
- Goto, Y., Otani, S., & Grace, A. A. (2007). The Yin and Yang of dopamine release: a new perspective. *Neuropharmacology*, 53(5), 583-587.
- Gould, E., & Gross, C. G. (2002). Neurogenesis in adult mammals: some progress and problems. *The Journal of Neuroscience*, 22(3), 619-623.
- Gould, E., Tanapat, P., Hastings, N. B., & Shors, T. J. (1999). Neurogenesis in adulthood: a possible role in learning. *Trends in cognitive sciences*, 3(5), 186-192.
- Green, T. A., Alibhai, I. N., Roybal, C. N., Winstanley, C. A., Theobald, D. E., Birnbaum, S. G., ... & Bass, C. E. (2010). Environmental enrichment produces a behavioral phenotype mediated by low cyclic

- adenosine monophosphate response element binding (CREB) activity in the nucleus accumbens. *Biological psychiatry*, 67(1), 28-35.
- Greenwood, B. N., Foley, T. E., Le, T. V., Strong, P. V., Loughridge, A. B., Day, H. E., & Fleshner, M. (2011). Long-term voluntary wheel running is rewarding and produces plasticity in the mesolimbic reward pathway. *Behavioural brain research*, 217(2), 354-362.
- Gregus, A., Wintink, A. J., Davis, A. C., & Kalynchuk, L. E. (2005). Effect of repeated corticosterone injections and restraint stress on anxiety and depression-like behavior in male rats. *Behavioural brain research*, 156(1), 105-114.
- Grissom, N., & Bhatnagar, S. (2009). Habituation to repeated stress: get used to it. *Neurobiology of learning and memory*, 92(2), 215-224.
- Güntürkün, O. (2005). The avian 'prefrontal cortex' and cognition. *Current opinion in neurobiology*, 15(6), 686-693.
- Hamilton, G. D., & Weeks, H. P. (1985). Glucocorticoids in eastern cottontail rabbits (*Sylvilagus floridanus*). *Journal of Mammalogy*, 66(1), 85-88.
- Harding, A., Kitaysky, A. S., Hall, M. E., Welcker, J., Karnovsky, N. J., Talbot, S. L., ... & Grémillet, D. (2009). Flexibility in the parental effort of an Arctic-breeding seabird. *Functional Ecology*, 23(2), 348-358.
- \*Harlow, H. F., & Harlow, M. K. (1965). The affectional systems. *Behavior of nonhuman primates*, 2, 287-334.
- Hášová T., (2014). Projevy a příčiny stereotypie, stresu a deprese u zvířat. Bakalářská práce, Katedra Zoologie PřFUK, Praha
- Heinzmann, J. M., Kloiber, S., Mattos, G. E., Bielohuby, M., Schmidt, M. V., Palme, R., ... & Touma, C. (2015). Mice selected for extremes in stress reactivity reveal key endophenotypes of major depression—A translational approach. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 123(03), P02\_04.
- Herborn, K. A., Graves, J. L., Jerem, P., Evans, N. P., Nager, R., McCafferty, D. J., & McKeegan, D. E. (2015). Skin temperature reveals the intensity of acute stress. *Physiology & behavior*, 152, 225-230.
- Houšková M. (2015). Vzájemná souvislost mezi kognitivními schopnostmi a personalitou zvířat. Bakalářská práce. Katedra Zoologie, PřFUK, Praha.
- Hüther, G. (1996). The central adaptation syndrome: psychosocial stress as a trigger for adaptive modifications of brain structure and brain function. *Progress in neurobiology*, 48(6), 569-612.
- Hüther, G. (1998). Stress and the adaptive self-organization of neuronal connectivity during early childhood. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 16(3), 297-306.
- Huzard, D., Mumby, D. G., Sandi, C., Poirier, G. L., & Kooij, M. A. Van Der. (2015). Physiology & Behavior The effects of extrinsic stress on somatic markers and behavior are dependent on animal housing conditions. *Physiology & Behavior*, 151, 238-245.

- Huzard, D., Mumby, D. G., Sandi, C., Poirier, G. L., & van der Kooij, M. A. (2015). The effects of extrinsic stress on somatic markers and behavior are dependent on animal housing conditions. *Physiology & behavior*, 151, 238-245.
- Chaby, L. E. (2016). Why are there lasting effects from exposure to stress during development? An analysis of current models of early stress. *Physiology & behavior*, 164, 164-181.
- Chandroo, K. P., Duncan, I. J., & Moccia, R. D. (2004). Can fish suffer?: perspectives on sentience, pain, fear and stress. *Applied Animal Behaviour Science*, 86(3), 225-250.
- Chourbaji, S., Hörtnagl, H., Molteni, R., Riva, M. A., Gass, P., & Hellweg, R. (2012). The impact of environmental enrichment on sex-specific neurochemical circuitries—effects on brain-derived neurotrophic factor and the serotonergic system. *Neuroscience*, 220, 267-276.
- Chrousos, G. P. (2009). Stress and disorders of the stress system. *Nature Reviews Endocrinology*, 5(7), 374-381.
- Ivy, A. S., Rex, C. S., Chen, Y., Dubé, C., Maras, P. M., Grigoriadis, D. E., ... & Baram, T. Z. (2010). Hippocampal dysfunction and cognitive impairments provoked by chronic early-life stress involve excessive activation of CRH receptors. *The Journal of Neuroscience*, 30(39), 13005-13015.
- Joëls, M. (2006). Corticosteroid effects in the brain: U-shape it. *Trends in pharmacological sciences*, 27(5), 244-250.
- Joëls, M., & Baram, T. Z. (2009). The neuro-symphony of stress. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(6), 459-466.
- Joëls, M., Karst, H., Krugers, H. J., & Lucassen, P. J. (2007). Chronic stress: implications for neuronal morphology, function and neurogenesis. *Frontiers in neuroendocrinology*, 28(2), 72-96.
- Johnstone, C. P., Reina, R. D., & Lill, A. (2012). Interpreting indices of physiological stress in free-living vertebrates. *Journal of Comparative Physiology B*, 182(7), 861-879.
- Jordan, D., Luzi, F., Verga, M., & Stuhlec, I. (2006). Environmental enrichment in growing rabbits. *Recent advances in rabbit sciences. COST-ILVO publication. Merelbeke, Belgium*, 113-119.
- Kapoor, A., Dunn, E., Kostaki, A., Andrews, M. H., & Matthews, S. G. (2006). Fetal programming of hypothalamo-pituitary-adrenal function: prenatal stress and glucocorticoids. *The Journal of physiology*, 572(1), 31-44.
- Kaslin, J., Ganz, J., & Brand, M. (2008). Proliferation, neurogenesis and regeneration in the non-mammalian vertebrate brain. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 363(1489), 101-122.
- Keeley, R. J., Tyndall, A. V., Scott, G. A., & Saucier, D. M. (2013). Sex difference in cue strategy in a modified version of the Morris water task: correlations between brain and behaviour. *PloS one*, 8(7), e69727.
- Kempermann, G., Kuhn, H. G., & Gage, F. H. (1997). More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature*, 386(6624), 493-495.

- Khoshaba, D. M., & Maddi, S. R. (1999). Early experiences in hardiness development. *Consulting Psychology Journal: Practice and Research*, 51(2), 106.
- Kim, J. J., & Baxter, M. G. (2001). Multiple brain-memory systems: the whole does not equal the sum of its parts. *Trends in neurosciences*, 24(6), 324-330.
- Kim, J. J., Lee, H. J., Han, J. S., & Packard, M. G. (2001). Amygdala is critical for stress-induced modulation of hippocampal long-term potentiation and learning. *The Journal of Neuroscience*, 21(14), 5222-5228.
- Kitaysky, A. S., Kitaikaia, E. V., Piatt, J. F., & Wingfield, J. C. (2003). Benefits and costs of increased levels of corticosterone in seabird chicks. *Hormones and behavior*, 43(1), 140-149.
- Kitraki, E., Karandrea, D., & Kittas, C. (1999). Long-lasting effects of stress on glucocorticoid receptor gene expression in the rat brain. *Neuroendocrinology*, 69(5), 331-338.
- Knudsen, E. I. (2004). Sensitive periods in the development of the brain and behavior. *Journal of cognitive neuroscience*, 16(8), 1412-1425.
- Koolhaas, J. M., Bartolomucci, A., Buwalda, B. D., De Boer, S. F., Flügge, G., Korte, S. M., ... & Richter-Levin, G. (2011). Stress revisited: a critical evaluation of the stress concept. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(5), 1291-1301.
- Koolhaas, J. M., Korte, S. M., De Boer, S. F., Van Der Vegt, B. J., Van Reenen, C. G., Hopster, H., ... & Blokhuis, H. J. (1999). Coping styles in animals: current status in behavior and stress-physiology. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 23(7), 925-935.
- Kotrschal, A., & Taborsky, B. (2010). Resource Defence or Exploded Lek?—A Question of Perspective. *Ethology*, 116(12), 1189-1198.
- Koziel, S., & Ulijaszek, S. J. (2001). Waiting for Trivers and Willard: do the rich really favor sons?. *American Journal of Physical Anthropology*, 115(1), 71-79.
- Kriengwatana, B., Farrell, T. M., Aitken, S. D., Garcia, L., & MacDougall-Shackleton, S. A. (2015). Early-life nutritional stress affects associative learning and spatial memory but not performance on a novel object test. *Behaviour*, 152(2), 195-218.
- Kukreja, R. S., Datta, B. N., & Chakravarti, R. N. (1981). Catecholamine-induced aggravation of aortic and coronary atherosclerosis in monkeys. *Atherosclerosis*, 40(3-4), 291-298.
- Lakshminarasimhan, H., & Chattarji, S. (2012). Stress Leads to Contrasting Effects on the Levels of Brain Derived Neurotrophic Factor in the Hippocampus and.
- Landgraf, R., & Neumann, I. D. (2004). Vasopressin and oxytocin release within the brain: a dynamic concept of multiple and variable modes of neuropeptide communication. *Frontiers in neuroendocrinology*, 25(3), 150-176.
- Lane, J. (2006). Can non-invasive glucocorticoid measures be used as reliable indicators of stress in animals?. *Animal Welfare*, 15(4), 331-342.
- Larsson, F., Winblad, B., & Mohammed, A. H. (2002). Psychological stress and environmental adaptation in enriched vs. impoverished housed rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 73(1), 193-207.

- Lehmann, M. L., & Herkenham, M. (2011). Environmental enrichment confers stress resiliency to social defeat through an infralimbic cortex-dependent neuroanatomical pathway. *The Journal of Neuroscience*, 31(16), 6159-6173.
- Levine, S., & Mody, T. (2003). The long-term psychobiological consequences of intermittent postnatal separation in the squirrel monkey. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 27(1), 83-89.
- Levine, S., & Ursin, H. (1991). What is Stress? I MR Brown, GF Koob & C. Rivier (eds), Stress: Neurobiology and neuroendocrinology.
- Liu, D., Diorio, J., Tannenbaum, B., Caldji, C., Francis, D., Freedman, A., ... & Meaney, M. J. (1997). Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science*, 277(5332), 1659-1662.
- Louilot, A., Le Moal, M., & Simon, H. (1986). Differential reactivity of dopaminergic neurons in the nucleus accumbens in response to different behavioral situations. An in vivo voltammetric study in free moving rats. *Brain research*, 397(2), 395-400.
- Love, O. P., Shutt, L. J., Silfies, J. S., & Bird, D. M. (2003). Repeated restraint and sampling results in reduced corticosterone levels in developing and adult captive American kestrels (*Falco sparverius*). *Physiological and Biochemical Zoology*, 76(5), 753-761.
- Lucassen, P. J., Oomen, C. A., Naninck, E. F., Fitzsimons, C. P., van Dam, A. M., Czeh, B., & Korosi, A. (2015). Regulation of adult neurogenesis and plasticity by (early) stress, glucocorticoids, and inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 7(9).
- Lupien, S. J., & McEwen, B. S. (1997). The acute effects of corticosteroids on cognition: integration of animal and human model studies. *Brain Research Reviews*, 24(1), 1-27.
- Lupien, S. J., McEwen, B. S., Gunnar, M. R., & Heim, C. (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(6), 434-445.
- Lynn, S. E., Kern, M. D., & Phillips, M. M. (2013). Neonatal handling alters the development of the adrenocortical response to stress in a wild songbird (eastern bluebird, *Sialia sialis*). *General and comparative endocrinology*, 186, 157-163.
- Lyons, D. M., Parker, K. J., & Schatzberg, A. F. (2010). Animal models of early life stress: implications for understanding resilience. *Developmental psychobiology*, 52(7), 616-624.
- Lyons, David M., et al. "Developmental cascades linking stress inoculation, arousal regulation, and resilience." *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 3 (2009): 32.
- Macrí, S., Mason, G. J., & Würbel, H. (2004). Dissociation in the effects of neonatal maternal separations on maternal care and the offspring's HPA and fear responses in rats. *European Journal of Neuroscience*, 20(4), 1017-1024.
- Macrí, S., Zoratto, F., & Laviola, G. (2011). Early-stress regulates resilience, vulnerability and experimental validity in laboratory rodents through mother-offspring hormonal transfer. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(7), 1534-1543.

- Magarin, A. M., & McEwen, B. S. (1995). Stress-induced atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3c neurons: comparison of stressors. *Neuroscience*, 69(1), 83-88.
- Magarin, A. M., & McEwen, B. S. (1995). Stress-induced atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3c neurons: involvement of glucocorticoid secretion and excitatory amino acid receptors. *Neuroscience*, 69(1), 89-98.
- Magariños, A. M., Verdugo, J. M. G., & McEwen, B. S. (1997). Chronic stress alters synaptic terminal structure in hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94(25), 14002-14008.
- Maier, S. F., & Watkins, L. R. (2005). Stressor controllability and learned helplessness: the roles of the dorsal raphe nucleus, serotonin, and corticotropin-releasing factor. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 29(4), 829-841.
- Marasco, V., Robinson, J., Herzyk, P., & Spencer, K. A. (2012). Pre-and post-natal stress in context: effects on the stress physiology in a precocial bird. *Journal of Experimental Biology*, 215(22), 3955-3964.
- Mármol, F., Rodríguez, C. A., Sánchez, J., & Chamizo, V. D. (2015). Anti-oxidative effects produced by environmental enrichment in the hippocampus and cerebral cortex of male and female rats. *Brain research*, 1613, 120-129.
- Mármol, F., Rodríguez, C. A., Sánchez, J., & Chamizo, V. D. (2015). Anti-oxidative effects produced by environmental enrichment in the hippocampus and cerebral cortex of male and female rats. *Brain research*, 1613, 120-129.
- McEwen, B. S. (1999). Stress and hippocampal plasticity. *Annual review of neuroscience*, 22(1), 105-122.
- McEwen, B. S. (2003). Mood disorders and allostatic load. *Biological psychiatry*, 54(3), 200-207.
- McEwen, B. S. (2004). Protection and damage from acute and chronic stress: allostasis and allostatic overload and relevance to the pathophysiology of psychiatric disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1032(1), 1-7.
- McEwen, B. S. (2005). Glucocorticoids, depression, and mood disorders: structural remodeling in the brain. *Metabolism*, 54(5), 20-23.
- McEwen, B. S. (2008). Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. *European journal of pharmacology*, 583(2), 174-185.
- McEwen, B. S., & Sapolsky, R. M. (1995). Stress and cognitive function. *Current opinion in neurobiology*, 5(2), 205-216.
- McEwen, B. S., & Wingfield, J. C. (2010). What's in a name? Integrating homeostasis, allostasis and stress. *Hormones and behavior*, 57(2), 105.
- McGaugh, J. L. (2000). Memory--a century of consolidation. *Science*, 287(5451), 248-251.
- McGaugh, J. L. (2004). The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annu. Rev. Neurosci.*, 27, 1-28.
- McIlwrick, S., Rechenberg, A., Matthes, M., Burgstaller, J., Schwarzbauer, T., Chen, A., & Touma, C.



- (2016). Genetic predisposition for high stress reactivity amplifies effects of early-life adversity. *Psychoneuroendocrinology*, 70, 85-97.
- Meijer, M. K., Sommer, R., Spruijt, B. M., Van Zutphen, L. F. M., & Baumans, V. (2007). Influence of environmental enrichment and handling on the acute stress response in individually housed mice. *Laboratory animals*, 41(2), 161-173.
- Melchor, J. P., Pawlak, R., & Strickland, S. (2003). The Tissue Plasminogen Activator–Plasminogen Proteolytic Cascade Accelerates Amyloid- $\beta$  (A $\beta$ ) Degradation and Inhibits A $\beta$ -Induced Neurodegeneration. *The Journal of Neuroscience*, 23(26), 8867-8871.
- Metcalf, N. B., & Monaghan, P. (2001). Compensation for a bad start: grow now, pay later?. *Trends in ecology & evolution*, 16(5), 254-260.
- Meyer, J. S. (1983). Early adrenalectomy stimulates subsequent growth and development of the rat brain. *Experimental neurology*, 82(2), 432-446.
- Mills, D. S., & Marchant-Forde, J. N. (Eds.). (2010). *The encyclopedia of applied animal behaviour and welfare*. CABI.
- Mitra, R., & Sapolsky, R. M. (2008). Acute corticosterone treatment is sufficient to induce anxiety and amygdaloid dendritic hypertrophy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(14), 5573-5578.
- Mitra, R., Jadhav, S., McEwen, B. S., Vyas, A., & Chattarji, S. (2005). Stress duration modulates the spatiotemporal patterns of spine formation in the basolateral amygdala. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(26), 9371-9376.
- Mollenhorsta, H., Rodenburgb, T. B., Bokkersb, E. A. M., Koeneb, P., & de Boera, I. J. M. (2005). On0farm assessment of laying hen welfare: a comparison of one environment0based and two animal0based methods. *How to House a Hen*, 90, 31.
- Morilak, D. A., Barrera, G., Echevarria, D. J., Garcia, A. S., Hernandez, A., Ma, S., & Petre, C. O. (2005). Role of brain norepinephrine in the behavioral response to stress. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 29(8), 1214-1224.
- Morris, R. G. (1981). Spatial localization does not require the presence of local cues. *Learning and motivation*, 12(2), 239-260.
- Müller, M. B., Landgraf, R., Preil, J., Sillaber, I., Kresse, A. E., Keck, M. E., ... & Wurst, W. (2000). Selective Activation of the Hypothalamic Vasopressinergic System in Mice Deficient for the Corticotropin-Releasing Hormone Receptor 1 Is Dependent on Glucocorticoids 1. *Endocrinology*, 141(11), 4262-4269.
- Näslund, J., Aarestrup, K., Thomassen, S. T., & Johnsson, J. I. (2012). Early enrichment effects on brain development in hatchery-reared Atlantic salmon (*Salmo salar*): no evidence for a critical period. *Canadian Journal of Fisheries and Aquatic Sciences*, 69(9), 1481-1490.
- Nederhof, E., & Schmidt, M. V. (2012). Mismatch or cumulative stress: toward an integrated hypothesis of

- programming effects. *Physiology & Behavior*, 106(5), 691-700.
- Nekovarova, T., Yamamotova, A., Vales, K., Stuchlik, A., Fricova, J., & Rokyta, R. (2015). Common mechanisms of pain and depression: are antidepressants also analgesics?. *Cognitive deficits in schizophrenia and other neuropsychiatric disorders: Convergence of preclinical and clinical evidence*, 202.
- Němec, M., Syrová, M., Dokoupilová, L., Veselý, P., Šmilauer, P., Landová, E., ... & Fuchs, R. (2015). Surface texture and priming play important roles in predator recognition by the red-backed shrike in field experiments. *Animal cognition*, 18(1), 259-268.
- Nithianantharajah, J., & Hannan, A. J. (2009). The neurobiology of brain and cognitive reserve: mental and physical activity as modulators of brain disorders. *Progress in neurobiology*, 89(4), 369-382.
- Nowicki, S., Peters, S., & Podos, J. (1998). Song learning, early nutrition and sexual selection in songbirds. *American Zoologist*, 38(1), 179-190.
- Oitzl, M. S., & De Kloet, E. R. (1992). Selective corticosteroid antagonists modulate specific aspects of spatial orientation learning. *Behavioral neuroscience*, 106(1), 62.
- Packard, M. G., & Wingard, J. C. (2004). Amygdala and “emotional” modulation of the relative use of multiple memory systems. *Neurobiology of learning and memory*, 82(3), 243-252.
- Palme, R., Rettenbacher, S., Touma, C., El-Bahr, S. M., & Möstl, E. (2005). Stress hormones in mammals and birds: comparative aspects regarding metabolism, excretion, and noninvasive measurement in fecal samples. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1040(1), 162-171.
- Parker, K. J., & Maestripieri, D. (2011). Identifying key features of early stressful experiences that produce stress vulnerability and resilience in primates. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(7), 1466-1483.
- Parker, K. J., Buckmaster, C. L., Schatzberg, A. F., & Lyons, D. M. (2004). Prospective investigation of stress inoculation in young monkeys. *Archives of general psychiatry*, 61(9), 933-941.
- Parker, K. J., Buckmaster, C. L., Sundlass, K., Schatzberg, A. F., & Lyons, D. M. (2006). Maternal mediation, stress inoculation, and the development of neuroendocrine stress resistance in primates. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(8), 3000-3005.
- Patel, S. N., Clayton, N. S., & Krebs, J. R. (1997). Spatial learning induces neurogenesis in the avian brain. *Behavioural brain research*, 89(1), 115-128.
- Platt, J. E., & Stone, E. A. (1982). Chronic restraint stress elicits a positive antidepressant response on the forced swim test. *European journal of pharmacology*, 82(3), 179-181.
- Pravosudov, V. V., & Kitaysky, A. S. (2006). Effects of nutritional restrictions during post-hatching development on adrenocortical function in western scrub-jays (*Aphelocoma californica*). *General and comparative endocrinology*, 145(1), 25-31.
- Pravosudov, V. V., Lavenex, P., & Omanska, A. (2005). Nutritional deficits during early development affect hippocampal structure and spatial memory later in life. *Behavioral neuroscience*, 119(5), 1368.

- Provencal, N., & Binder, E. B. (2015). The effects of early life stress on the epigenome: from the womb to adulthood and even before. *Experimental neurology*, 268, 10-20.
- Pryce, C. R., Palme, R., & Feldon, J. (2002). Development of pituitary-adrenal endocrine function in the marmoset monkey: infant hypercortisolism is the norm. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(2), 691-699.
- Quillfeldt, P., Poisbleau, M., Chastel, O., & Masello, J. F. (2009). Acute stress hyporesponsive period in nestling Thin-billed prions *Pachyptila belcheri*. *Journal of Comparative Physiology A*, 195(1), 91-98.
- Rabasa, C., Muñoz-Abellán, C., Daviu, N., Nadal, R., & Armario, A. (2011). Repeated exposure to immobilization or two different footshock intensities reveals differential adaptation of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis. *Physiology & behavior*, 103(2), 125-133.
- Rampon, C., Tang, Y. P., Goodhouse, J., Shimizu, E., Kyin, M., & Tsien, J. Z. (2000). Enrichment induces structural changes and recovery from nonspatial memory deficits in CA1 NMDAR1-knockout mice. *Nature neuroscience*, 3(3), 238-244.
- Rebec, G. V., Grabner, C. P., Johnson, M., Pierce, R. C., & Bardo, M. T. (1996). Transient increases in catecholaminergic activity in medial prefrontal cortex and nucleus accumbens shell during novelty. *Neuroscience*, 76(3), 707-714.
- Renner, M. J., & Rosenzweig, M. R. (2013). *Enriched and impoverished environments: Effects on brain and behavior*. Springer Science & Business Media.
- Rensel, M. A., Boughton, R. K., & Schoech, S. J. (2010). Development of the adrenal stress response in the Florida scrub-jay (*Aphelocoma coerulescens*). *General and comparative endocrinology*, 165(2), 255-261.
- Rensel, M. A., Wilcoxon, T. E., & Schoech, S. J. (2010). The influence of nest attendance and provisioning on nestling stress physiology in the Florida scrub-jay. *Hormones and behavior*, 57(2), 162-168.
- Rodríguez, F., Broglio, C., Durán, E., Gómez, A., & Salas, C. (2006). Neural mechanisms of learning in teleost fish. *Fish Cognition and Behavior*, 243-277.
- Rodríguez, F., Duran, E., Gomez, A., Ocana, F. M., Alvarez, E., Jiménez-Moya, F., ... & Salas, C. (2005). Cognitive and emotional functions of the teleost fish cerebellum. *Brain research bulletin*, 66(4), 365-370.
- Roozendaal, B. (2000). Glucocorticoids and the regulation of memory consolidation. *Psychoneuroendocrinology*, 25(3), 213-238.
- Roozendaal, B., & McGaugh, J. L. (1997). Basolateral Amygdala Lesions Block the Memory-enhancing Effect of Glucocorticoid Administration in the Dorsal Hippocampus of Rats. *European Journal of Neuroscience*, 9(1), 76-83.
- Roozendaal, B., Griffith, Q. K., Buranday, J., Dominique, J. F., & McGaugh, J. L. (2003). The hippocampus mediates glucocorticoid-induced impairment of spatial memory retrieval: dependence on the basolateral amygdala. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(3), 1328-1333.

- Rose, J. D. (2002). The neurobehavioral nature of fishes and the question of awareness and pain. *Reviews in Fisheries Science*, 10(1), 1-38.
- Rosenzweig, M. R., & Bennett, E. L. (1996). Psychobiology of plasticity: effects of training and experience on brain and behavior. *Behavioural brain research*, 78(1), 57-65.
- Roy, T., & Bhat, A. (2016). Learning and Memory in Juvenile Zebrafish: What makes the Difference—Population or Rearing Environment?. *Ethology*, 122(4), 308-318.
- Salvanes, A. G. V., Moberg, O., Ebbesson, L. O., Nilsen, T. O., Jensen, K. H., & Braithwaite, V. A. (2013, September). Environmental enrichment promotes neural plasticity and cognitive ability in fish. In *Proc. R. Soc. B* (Vol. 280, No. 1767, p. 20131331). The Royal Society.
- Sapolsky, R. M. (2004). Social status and health in humans and other animals. *Annual review of anthropology*, 393-418.
- Sapolsky, R. M. (2005). The influence of social hierarchy on primate health. *Science*, 308(5722), 648-652.
- \*Sapolsky, R. M., & Meaney, M. J. (1986). Maturation of the adrenocortical stress response: neuroendocrine control mechanisms and the stress hyporesponsive period. *Brain Research Reviews*, 11(1), 65-76.
- Sapolsky, R. M., Romero, L. M., & Munck, A. U. (2000). How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions 1. *Endocrine reviews*, 21(1), 55-89.
- \*Selye, H. (1950). The physiology and pathology of exposure to stress.
- \*Selye, H. (1976). Stress in Health and Disease. Butterworths, Boston.
- Shettleworth, S. J. (2010). *Cognition, evolution, and behavior*. 2. vydání. Oxford: Oxford University Press, xiii, 700 s. ISBN 978-0-19-531984-2.
- Schoech, S. J., Rensel, M. A., & Heiss, R. S. (2011). Short-and long-term effects of developmental corticosterone exposure on avian physiology, behavioral phenotype, cognition, and fitness: a review. *Current Zoology*, 57(4), 514-530.
- Schulte, P. M. (2014). What is environmental stress? Insights from fish living in a variable environment. *Journal of Experimental Biology*, 217(1), 23-34.
- Schwabe, L., & Wolf, O. T. (2009). Stress Prompts Habit Behavior in Humans. *The Journal of Neuroscience*, 29(22), 7191-7198.
- Schwabe, L., Dalm, S., Schächinger, H., & Oitzl, M. S. (2008). Chronic stress modulates the use of spatial and stimulus-response learning strategies in mice and man. *Neurobiology of learning and memory*, 90(3), 495-503.
- Schwabe, L., Oitzl, M. S., Philippson, C., Richter, S., Bohringer, A., Wippich, W., & Schachinger, H. (2007). Stress modulates the use of spatial versus stimulus-response learning strategies in humans. *Learning & Memory*, 14(1-2), 109-116.
- Schwabe, L., Wolf, O. T., & Oitzl, M. S. (2010). Memory formation under stress: quantity and quality. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 34(4), 584-591.

- Sims, C. G., & Holberton, R. L. (2000). Development of the corticosterone stress response in young northern mockingbirds (*Mimus polyglottos*). *General and comparative endocrinology*, 119(2), 193-201.
- Sockman, K. W., & Schwabl, H. (2001). Plasma corticosterone in nestling American kestrels: effects of age, handling stress, yolk androgens, and body condition. *General and comparative endocrinology*, 122(2), 205-212.
- Sotres-Bayon, F., & Quirk, G. J. (2010). Prefrontal control of fear: more than just extinction. *Current opinion in neurobiology*, 20(2), 231-235.
- Sousa, N., Lukoyanov, N. V., Madeira, M. D., Almeida, O. F. X., & Paula-Barbosa, M. M. (2000). Reorganization of the morphology of hippocampal neurites and synapses after stress-induced damage correlates with behavioral improvement. *Neuroscience*, 97(2), 253-266.
- Sprague, R. S., & Breuner, C. W. (2010). Timing of fledging is influenced by glucocorticoid physiology in Laysan Albatross chicks. *Hormones and behavior*, 58(2), 297-305.
- Squire, L. R. (2004). Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. *Neurobiology of learning and memory*, 82(3), 171-177.
- \*Stanton, M. E., & Levine, S. (1990). Inhibition of infant glucocorticoid stress response: specific role of maternal cues. *Developmental psychobiology*, 23(5), 411-426.
- Strand, D. A., Utne-Palm, A. C., Jakobsen, P. J., Braithwaite, V. A., Jensen, K. H., & Salvanes, A. G. (2010). Enrichment promotes learning in fish. *Marine Ecology Progress Series*, 412, 273-282.
- Strnad, M., Nemec, M., Veselý, P., & Fuchs, R. (2012). Red-backed Shrikes (*Lanius collurio*) adjust the mobbing intensity, but not mobbing frequency, by assessing the potential threat to themselves from different predators. *Ornis Fennica*, 89(3), 206.
- Taborsky, B., Tschirren, L., Meunier, C., & Aubin-Horth, N. (2013). Stable reprogramming of brain transcription profiles by the early social environment in a cooperatively breeding fish. *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 280(1753), 20122605.
- Tang, A. C. (2001). Neonatal exposure to novel environment enhances hippocampal-dependent memory function during infancy and adulthood. *Learning & Memory*, 8(5), 257-264.
- Tang, A. C., Reeb-Sutherland, B. C., Romeo, R. D., & McEwen, B. S. (2014). On the causes of early life experience effects: evaluating the role of mom. *Frontiers in neuroendocrinology*, 35(2), 245-251.
- Toth, L. A. (2015). The influence of the cage environment on rodent physiology and behavior: Implications for reproducibility of pre-clinical rodent research. *Experimental neurology*, 270, 72-77.
- Touma, C., Bunck, M., Glasl, L., Nussbaumer, M., Palme, R., Stein, H., ... & Landgraf, R. (2008). Mice selected for high versus low stress reactivity: a new animal model for affective disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 33(6), 839-862.
- Tsalafouta, A., Papandroulakis, N., Gorissen, M., Katharios, P., Flik, G., & Pavlidis, M. (2014). Ontogenesis of the HPI axis and molecular regulation of the cortisol stress response during early development in *Dicentrarchus labrax*. *Scientific reports*, 4.

- Vevera, J., Valeš, K., Fišar, Z., Hroudová, J., Singh, N., Stuchlík, A., ... & Nekovářová, T. (2016). The effect of prolonged simvastatin application on serotonin uptake, membrane microviscosity and behavioral changes in the animal model. *Physiology & behavior*, 158, 112-120.
- Vyas, A., Mitra, R., Rao, B. S., & Chattarji, S. (2002). Chronic stress induces contrasting patterns of dendritic remodeling in hippocampal and amygdaloid neurons. *The Journal of Neuroscience*, 22(15), 6810-6818.
- Vyas, A., Mitra, R., Rao, B. S., & Chattarji, S. (2002). Chronic stress induces contrasting patterns of dendritic remodeling in hippocampal and amygdaloid neurons. *The Journal of Neuroscience*, 22(15), 6810-6818.
- Wada, H., Hahn, T. P., & Breuner, C. W. (2007). Development of stress reactivity in white-crowned sparrow nestlings: total corticosterone response increases with age, while free corticosterone response remains low. *General and comparative endocrinology*, 150(3), 405-413.
- Weaver, I. C., Cervoni, N., Champagne, F. A., D'Alessio, A. C., Sharma, S., Seckl, J. R., ... & Meaney, M. J. (2004). Epigenetic programming by maternal behavior. *Nature neuroscience*, 7(8), 847-854.
- Wells, J. C. (2000). Natural selection and sex differences in morbidity and mortality in early life. *Journal of theoretical Biology*, 202(1), 65-76.
- Whitman, B. A., Breuner, C. W., & Dufty, A. M. (2011). The effects of neonatal handling on adrenocortical responsiveness, morphological development and corticosterone binding globulin in nestling American kestrels (*Falco sparverius*). *General and comparative endocrinology*, 172(2), 260-267.
- Willner, P. (1997). Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10-year review and evaluation. *Psychopharmacology*, 134(4), 319-329.
- Willner, P. (2005). Chronic mild stress (CMS) revisited: consistency and behavioural-neurobiological concordance in the effects of CMS. *Neuropsychobiology*, 52(2), 90-110.
- Wonder, E. L. (2013). *A Test of Whether Human Handling Causes Developmental Or Habituation Effects on the Hypothalamic-pituitary-adrenal Stress Response of Young American Kestrels (Falco Sparverius)* (Doctoral dissertation, Boise State University).
- Wood, G. E., Young, L. T., Reagan, L. P., & McEwen, B. S. (2003). Acute and chronic restraint stress alter the incidence of social conflict in male rats. *Hormones and Behavior*, 43(1), 205-213.
- Woolley, C. S., Gould, E., & McEwen, B. S. (1990). Exposure to excess glucocorticoids alters dendritic morphology of adult hippocampal pyramidal neurons. *Brain research*, 531(1), 225-231.
- \*Yerkes, R. M., & Dodson J. D. (1908). The relation of strength of stimulus to rapidity of habit-formation. *Journal of comparative neurology and psychology*, 18(5), 459-482.
- Yue, S., Duncan, I. J., & Moccia, R. D. (2008). Investigating fear in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) using the conditioned-suppression paradigm. *Journal of Applied Animal Welfare Science*, 11(1), 14-27.
- Zupanc, G. K., Hinsch, K., & Gage, F. H. (2005). Proliferation, migration, neuronal differentiation, and long-term survival of new cells in the adult zebrafish brain. *Journal of Comparative Neurology*, 488(3), 290-319.